

**Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde IV mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. C. F. Poets**

**Einfluss von Kreatin auf Apnoe-, Bradykardie und  
Hypoxämiehäufigkeit bei Frühgeborenen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Tiana Geuting  
aus Borken**

**2005**

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. F. Poets
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Hofbeck

MEINEN ELTERN

---

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Apnoen bei Frühgeborenen</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Definition und Verhältnis von Apnoe, Bradykardie und Hypoxämie</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3</b>	<b>Pathophysiologie</b>	<b>4</b>
	1.1.3.1 Obstruktion der Atemwege	4
	1.1.3.2 Atemmechanik und Lungenvolumina	5
	1.1.3.3 Hypoxische Atemdepression und Atemwegsrezeptoren	6
	1.1.3.4 Nahrungsaufnahme und gastroösophagealer Reflux	7
	1.1.3.5 Anämie und Thermoregulation	8
<b>1.2</b>	<b>Kreatin</b>	<b>8</b>
<b>1.3</b>	<b>Hintergrund und Ziel der Studie</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Genehmigung durch die Ethik-Kommission</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Patienten</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>13</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>13</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Beschreibung des Patientenkollektivs</b>	<b>14</b>

---

<b>2.4</b>	<b>Datenaufzeichnung</b>	15
<b>2.4.1</b>	<b>Messgeräte</b>	15
	2.4.1.1 EKG-Elektroden	15
	2.4.1.2 Pulsoximeter	15
	2.4.1.3 Thermistor	15
	2.4.1.4 Drucker	16
<b>2.5</b>	<b>Ablauf der Polygrafien</b>	17
<b>2.6</b>	<b>Datenanalyse</b>	20
<b>2.6.1</b>	<b>Festlegung der Artefakte</b>	20
<b>2.6.2</b>	<b>Einteilung des Schlafes in Phasen regelmäßiger (RBP) und unregelmäßiger Atmung (NRBP)</b>	21
<b>2.6.3</b>	<b>Basalwerte</b>	24
	2.6.3.1 Basale Herzfrequenz	24
	2.6.3.2 Basale Sauerstoffsättigung	24
	2.6.3.3 Basale Atemfrequenz	24
<b>2.6.4</b>	<b>Apnoen</b>	25
	2.6.4.1 Zentrale Apnoe (CA)	25
	2.6.4.2 Obstruktive Apnoe (OA)	27
	2.6.4.3 Gemischte Apnoe (MA)	29
	2.6.4.4 Periodische Atmung (PA)	31
<b>2.6.5</b>	<b>Bradykardien</b>	33
<b>2.6.6</b>	<b>Hypoxämien</b>	33
<b>2.7</b>	<b>Statistik</b>	33
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	35
<b>3.1</b>	<b>Klinische Daten</b>	35

---

<b>3.2</b>	<b>Aufzeichnungszeit</b>	<b>38</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Aufzeichnungsdauer und Artefaktzeit</b>	<b>38</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Artefaktfreie Zeit und RBP-Phasen</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>Basalwerte</b>	<b>40</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Score für die zusätzliche Behandlung</b>	<b>40</b>
<b>3.4</b>	<b>Apnoen</b>	<b>42</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Zentrale Apnoen</b>	<b>42</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Obstruktive Apnoen</b>	<b>44</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Periodische Atmung</b>	<b>45</b>
<b>3.5</b>	<b>Hypoxämien</b>	<b>46</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Tiefste mediane Sauerstoffsättigung während der Hypoxämien</b>	<b>47</b>
<b>3.6</b>	<b>Bradykardien</b>	<b>48</b>
<b>3.6.1</b>	<b>Tiefste mediane Herzfrequenz während der Bradykardien</b>	<b>49</b>
<b>3.6.2</b>	<b>Bradykardien und Hypoxämien pro Stunde Aufzeichnungszeit</b>	<b>49</b>
<b>3.7</b>	<b>Kreatinausscheidung</b>	<b>50</b>
<b>3.8</b>	<b>Körpertemperatur</b>	<b>51</b>
<b>3.9</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>52</b>

---

<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	53
<b>4.1</b>	<b>Mögliche Ursachen</b>	54
<b>4.1.1</b>	<b>Geringe intestinale Resorption</b>	54
<b>4.1.2</b>	<b>Dosis</b>	54
<b>4.1.3</b>	<b>Beginn und Dauer der Behandlung</b>	55
<b>4.1.4</b>	<b>Pathophysiologie der Frühgeborenenapnoen</b>	56
<b>4.1.5</b>	<b>Prävention der Frühgeborenenapnoen</b>	58
<b>4.2</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	60
<b>4.3</b>	<b>Methoden</b>	61
<b>4.4</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	62
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	63
<b>6.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	65
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	66

---

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Apnoen bei Frühgeborenen</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Definition und Verhältnis von Apnoe, Bradykardie und Hypoxämie</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3</b>	<b>Pathophysiologie</b>	<b>4</b>
	1.1.3.1 Obstruktion der Atemwege	4
	1.1.3.2 Atemmechanik und Lungenvolumina	5
	1.1.3.3 Hypoxische Atemdepression und Atemwegsrezeptoren	6
	1.1.3.4 Nahrungsaufnahme und gastroösophagealer Reflux	7
	1.1.3.5 Anämie und Thermoregulation	8
<b>1.2</b>	<b>Kreatin</b>	<b>8</b>
<b>1.3</b>	<b>Hintergrund und Ziel der Studie</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Genehmigung durch die Ethik-Kommission</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Patienten</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>13</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>13</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Beschreibung des Patientenkollektivs</b>	<b>14</b>



---

<b>2.4</b>	<b>Datenaufzeichnung</b>	15
<b>2.4.1</b>	<b>Messgeräte</b>	15
	2.4.1.1 EKG-Elektroden	15
	2.4.1.2 Pulsoximeter	15
	2.4.1.3 Thermistor	15
	2.4.1.4 Drucker	16
<b>2.5</b>	<b>Ablauf der Polygrafien</b>	17
<b>2.6</b>	<b>Datenanalyse</b>	20
<b>2.6.1</b>	<b>Festlegung der Artefakte</b>	20
<b>2.6.2</b>	<b>Einteilung des Schlafes in Phasen regelmäßiger (RBP) und unregelmäßiger Atmung (NRBP)</b>	21
<b>2.6.3</b>	<b>Basalwerte</b>	24
	2.6.3.1 Basale Herzfrequenz	24
	2.6.3.2 Basale Sauerstoffsättigung	24
	2.6.3.3 Basale Atemfrequenz	24
<b>2.6.4</b>	<b>Apnoen</b>	25
	2.6.4.1 Zentrale Apnoe (CA)	25
	2.6.4.2 Obstruktive Apnoe (OA)	27
	2.6.4.3 Gemischte Apnoe (MA)	29
	2.6.4.4 Periodische Atmung (PA)	31
<b>2.6.5</b>	<b>Bradykardien</b>	33
<b>2.6.6</b>	<b>Hypoxämien</b>	33
<b>2.7</b>	<b>Statistik</b>	33
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	35
<b>3.1</b>	<b>Klinische Daten</b>	35

---

<b>3.2</b>	<b>Aufzeichnungszeit</b>	<b>38</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Aufzeichnungsdauer und Artefaktzeit</b>	<b>38</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Artefaktfreie Zeit und RBP-Phasen</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>Basalwerte</b>	<b>40</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Score für die zusätzliche Behandlung</b>	<b>40</b>
<b>3.4</b>	<b>Apnoen</b>	<b>42</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Zentrale Apnoen</b>	<b>42</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Obstruktive Apnoen</b>	<b>44</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Periodische Atmung</b>	<b>45</b>
<b>3.5</b>	<b>Hypoxämien</b>	<b>46</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Tiefste mediane Sauerstoffsättigung während der Hypoxämien</b>	<b>47</b>
<b>3.6</b>	<b>Bradykardien</b>	<b>48</b>
<b>3.6.1</b>	<b>Tiefste mediane Herzfrequenz während der Bradykardien</b>	<b>49</b>
<b>3.6.2</b>	<b>Bradykardien und Hypoxämien pro Stunde Aufzeichnungszeit</b>	<b>49</b>
<b>3.7</b>	<b>Kreatinausscheidung</b>	<b>50</b>
<b>3.8</b>	<b>Körpertemperatur</b>	<b>51</b>
<b>3.9</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>52</b>

---

<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	53
<b>4.1</b>	<b>Mögliche Ursachen</b>	54
<b>4.1.1</b>	<b>Geringe intestinale Resorption</b>	54
<b>4.1.2</b>	<b>Dosis</b>	54
<b>4.1.3</b>	<b>Beginn und Dauer der Behandlung</b>	55
<b>4.1.4</b>	<b>Pathophysiologie der Frühgeborenenapnoen</b>	56
<b>4.1.5</b>	<b>Prävention der Frühgeborenenapnoen</b>	58
<b>4.2</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	60
<b>4.3</b>	<b>Methoden</b>	61
<b>4.4</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	62
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	63
<b>6.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	65
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	66

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Apnoen bei Frühgeborenen

Ein Großteil der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. einem Gestationsalter unter 28 Schwangerschaftswochen zeigt rezidivierende Episoden idiopathischer Apnoesyndromatik, die durch das Auftreten von Apnoe und / oder Bradykardie und / oder Hypoxämie charakterisiert sind (Alden 1972, Henderson-Smart 1981).

Durch den zurückhaltenden Gebrauch der mechanischen Beatmung bei Frühgeborenen mit extrem geringem Geburtsgewicht sind die idiopathischen Frühgeborenenapnoen, also diejenigen Ereignisse, bei denen die Apnoe nicht als Symptom einer anderen Erkrankung (z.B. Sepsis) zu werten ist, zu einem häufigen und ernstesten Problem in der Versorgung dieser Kinder geworden.

Der vereinfachende Begriff Frühgeborenenapnoen wird der Pathophysiologie dieser Ereignisse nicht gerecht, da Bradykardien und Hypoxämien auch ohne Apnoen auftreten und durch die Beeinflussung der zerebralen Durchblutung und Oxygenierung entscheidende Faktoren für Morbidität und Prognose der betroffenen Frühgeborenen darstellen können (Ramaekers 1993, Urlesberger 1999, Payer 2003).

In Untersuchungen, die sich vor allem auf die Apnoe, nicht aber auf das begleitende Auftreten von Hypoxämie und / oder Bradykardie konzentrierten, korrelierte eine langfristig schlechtere neurologische Entwicklung nicht mit der Schwere der Apnoesyndromatik (Levitt 1988, Marlow 1988, Koons 1992, Cheung 1999).

Da bisher nicht geklärt ist, inwieweit die Apnoesyndromatik bei Frühgeborenen die spätere Entwicklung der Kinder beeinflusst und auch zur Ätiologie verschiedene, teilweise konträre Hypothesen bestehen, herrscht in der klinischen Praxis keine Einigkeit über den Zeitpunkt der Therapiepflichtigkeit von Frühgeborenenapnoen (Martin 1998a).

Darüber hinaus versagen präventive Maßnahmen zur Kontrolle der Symptomatik häufig. Auf der anderen Seite sind Intubation und maschinelle Beatmung als Therapie der Apnoesyndromatik invasive Verfahren und stellen sehr belastende Maßnahmen für den Patienten dar.

### 1.1.1 Definition und Verhältnis von Apnoe, Bradykardie und Hypoxämie

Klinisch relevante Frühgeborenenapnoen werden definiert als „ein Sistieren der Atmung für mindestens 20 Sekunden, ggf. auch kürzer, wenn es mit einer Bradykardie oder einer Zyanose bzw. Blässe verbunden ist“ (Nelson 1978).

Diese Definition berücksichtigt als erste die häufige Assoziation von Apnoen mit Bradykardien und / oder Hypoxämien und damit deren Auswirkung auf den Kreislauf und die Oxygenierung.

In der Literatur gibt es verschiedene Angaben zur Definition der Dauer einer Apnoe, wobei eine deutliche Tendenz zu beobachten ist, dieses Zeitintervall immer weiter zu verkürzen. Noch 1956 war eine Frühgeborenenapnoe definiert als ein Sistieren der Atmung für mindestens 2 Minuten, 1959 verkürzte man das Intervall auf 1 Minute und 1970 auf 30 Sekunden (Henderson-Smart 1992). In jüngeren Studien werden allerdings noch kürzere Atempausen bereits als Apnoen gewertet.

Auch für die Definition der Bradykardie sind die Angaben in der Literatur sehr verschieden. Bucher und Gabriel definierten als Bradykardie einen Abfall der Herzfrequenz auf 100 oder 90 Schläge/Min. für mindestens 1-5 Sekunden (Gabriel 1976, Bucher 1987).

Perlman (1985) definierte eine Bradykardie nach pathophysiologischen Kriterien als einen Abfall der Herzfrequenz auf  $< 80/\text{Min.}$ , da sich erst dann eine signifikante Reduktion der zerebralen Durchblutung nachweisen lässt.

Die interindividuelle Variabilität der Herzfrequenz bei Frühgeborenen findet Berücksichtigung in der Definition von Henderson-Smart (1986) und Poets (1992c). Diese Autoren definierten Bradykardie als einen Abfall der individuellen Herzfrequenz um  $> 1/3$  des Basalwertes. Die klinische Anwendbarkeit dieser Definition auf die klinische Überwachung ist allerdings schwierig.

Daten zur Definition der Hypoxämie finden sich kaum. Zum einen wird ein Abfall des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks auf  $< 45 \text{ mmHg}$  als Hypoxämie bezeichnet (Peabody 1979, Bucher 1987), zum anderen ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf  $\leq 80\%$  für mindestens 4 Sekunden (Poets 1992a).

In einigen Studien wurde auf die enge zeitliche Beziehung zwischen Apnoe, Hypoxämie und Bradykardie hingewiesen, vor allem auf die Kürze des Intervalls zwischen Beginn der Apnoe und des Sättigungsabfalls (Poets 1993a).

Andere Beobachtungen ergaben in diesem Zusammenhang, dass die Bradykardie durch die Reizung peripherer Chemorezeptoren aufgrund Hypoxämie induziert wird (Girling 1972, Storrs 1977, Daly 1986).

Außerdem ist scheinbar das Ausmaß der Bradykardie bei Zusammentreffen von Apnoe und hypoxiebedingter Stimulation arterieller Chemorezeptoren ausgeprägter als wenn Apnoe und Hypoxämie nicht in Kombination auftreten (Angell-James 1969). Diese Aussagen machen deutlich, dass die Apnoe offensichtlich als Trigger für Hypoxämie und / oder Bradykardie wirkt und die Kombination von Apnoe und Hypoxämie wiederum das Auftreten von Bradykardien fördern kann.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Das Auftreten von Frühgeborenenapnoen zeigt eine starke Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt. Je niedriger das Gestationsalter bei Geburt, umso häufiger zeigen Frühgeborene rezidivierende Apnoen > 20 Sekunden Dauer. Bei einem Großteil dieser Patienten sistieren diese Ereignisse bis zu einem Alter von 40 Wochen post conceptionem (Henderson-Smart 1981).

Zur Häufigkeit von Bradykardien bei Frühgeborenen existieren bisher nur wenige Daten. Bradykardien treten umso häufiger auf, je niedriger das Gestationsalter bei Geburt ist und sind mehrheitlich mit Apnoen bzw. Sättigungsabfällen auf < 80% assoziiert (Poets 1992c).

Auch Hypoxämien nehmen mit abnehmendem Gestationsalter der Frühgeborenen deutlich zu (Henderson-Smart 1981, Bucher 1987). Dabei ist zu beachten, dass es bei einem Teil der Hypoxämien nicht zum Sistieren der Atembewegungen kommt und diese so klinisch unauffällig bleiben können (Poets 1992a).

Obwohl sich diese Störungen der Atemregulation mit Erreichen des errechneten Geburtstermins oder wenig später fast immer spontan zurückbilden, sind sie dennoch als erhebliches Problem in der Behandlung und Prognose von Frühgeborenen anzusehen, wobei Langzeituntersuchungen zur langfristigen neurologischen Entwicklung der betroffenen Kinder noch ausstehen.

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Ätiologie der Frühgeborenenapnoen ist bisher nicht endgültig geklärt. Es gibt aber verschiedene Theorien, die im Folgenden erläutert werden sollen.

#### 1.1.3.1 Obstruktion der Atemwege

Deskriptiv werden verschiedene Formen von Apnoen unterschieden. Zum einen die zentralen Apnoen, bei denen es zum Sistieren der Atembewegungen und des nasalen Luftstroms kommt, zum anderen die obstruktiven Apnoen, bei denen sich das Muster der Atembewegungen nicht ändert, sondern nur der nasale Luftstrom unterbrochen ist.

Eine Kombination aus den beiden genannten Formen stellen die gemischten Apnoen dar.

Ursprünglich ging man von zwei unterschiedlichen Pathomechanismen aus, nämlich zum einen von einer zentralen Hemmung des Atemantriebs (zentrale Apnoe) und zum anderen von einem Kollaps der oberen Atemwege durch schlafbedingte Tonuserniedrigung der Schlundmuskulatur (obstruktive Apnoe). Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass alle drei Apnoeformen eine gemeinsame Ursache haben, und dass das klinische Erscheinungsbild der Apnoe von dem relativen Kräfteverhältnis zwischen Zwerchfell und Schlundmuskulatur abhängt (Waggener 1989). Das setzt voraus, dass auch das Offenhalten der oberen Atemwege ein aktiver Vorgang ist und eine Apnoe je nach Inaktivierung der Atemhilfs- oder Atemwegsmuskulatur als zentral oder obstruktiv erscheint. Die bislang gängige Aufteilung in zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen kann demnach pathophysiologisch nicht aufrechterhalten werden.

Verantwortlich für die Obstruktion während Apnoen sind scheinbar verschiedene Mechanismen, zum einen ein muskulärer Tonusverlust, zum anderen ein aktiver Atemwegsverschluss, wobei nicht nur die primäre Obstruktion eine Apnoe auslösen, sondern auch die zentrale Apnoe einen Verschluss der oberen Atemwege initiieren kann.

Auch fluss- und drucksensitive Atemwegsrezeptoren scheinen in der Pathogenese der Apnoen eine Rolle zu spielen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass auf

einen verminderten Fluss in den Atemwegen ein Tonusverlust der oberen Atemwegsmuskulatur folgt (Mitchell 1985, Waggener 1989).

Zusätzlich ist möglicherweise doch auch ein aktiver Verschluss der oberen Atemwege für die Apnoeentstehung von Bedeutung. Ruggins konnte zeigen, dass es bei Frühgeborenen mit spontanen, obstruktiven Apnoen während des Ereignisses zu einem plötzlichen, aktiven Larynxverschluss kommt (Ruggins 1991).

### 1.1.3.2 Atemmechanik und Lungenvolumina

In Bezug auf die Atemmechanik bei Frühgeborenen existiert offenbar ein Zusammenhang von reifungsbedingter Brustwandinstabilität und der Inzidenz von Frühgeborenenapnoen.

Durch die instabile Thoraxwand der Frühgeborenen und ihrer reduzierten pulmonalen Compliance erhöht sich die Atemarbeit, was über eine Ermüdung des Zwerchfells zur Steigerung der Apnoehäufigkeit führen kann (Heldt 1988b). Auch die häufig auftretende paradoxe Atmung (thorakale Einziehung und Vorwölbung des Abdomens während der Inspiration), sowie die vermehrte Totraumventilation aufgrund des verhältnismäßig großen Kopfes des Frühgeborenen führt zu unökonomischer Atemarbeit (Numa 1996).

Für muskuläre Erschöpfung als eine Ursache der Apnoesyndromatik spricht auch, dass Phasen periodischer Atmung in den ersten beiden Lebenstagen seltener auftreten als in den folgenden Wochen (Fenner 1973, Poets 1993c) und auch die Häufigkeit intermittierender Apnoen gegen Ende der ersten Lebenswoche im Vergleich zu den ersten Tagen nach der Geburt deutlich erhöht ist (Miller 1959).

Außerdem kann die Instabilität der Brustwand vor allem während des REM-Schlafes (rapid-eye-movement) einen Kollaps der kleinen Atemwege bedingen (Stark 1987). Die so entstehenden Atelektasen können über die Stimulation von Dehnungsrezeptoren auch eine Hemmung des Atemantriebs zur Folge haben, der durch die Hypoxämie noch weiter verstärkt wird (Southall 1987).

Die funktionelle Residualkapazität (FRC) ist das Gasvolumen, das sich nach normaler Ausatmung noch in der Lunge befindet und so für einen kontinuierlichen Gasaustausch und damit eine konstante Oxygenierung sorgt.



Die bei Frühgeborenen sehr kleine funktionelle Residualkapazität erhöht zusammen mit einer vorangehenden Hypoventilation das Risiko für den Verschluss der kleinen Atemwege und damit einer Apnoe (Olinsky 1974). Darüber hinaus kann durch das verminderte Lungenvolumen die Schnelligkeit und das Ausmaß eines apnoeassoziierten Sättigungsabfalls gesteigert werden, zudem können Apnoen ihrerseits einen signifikanten Abfall der FRC verursachen (Poets 1997a). Im Vergleich zu Hypoxämien während isolierter Apnoen verlaufen Sättigungsabfälle während periodischer Atmung besonders steil, vermutlich verursacht durch einen rezidivierenden Abfall des Lungenvolumens unter das sog. „closing volume“ und damit eines Kollapses der kleinen Atemwege während der wiederholten Apnoen im Rahmen der periodischen Atmung (Poets 1991).

Die Verbesserung der Apnoesymptomatik durch die Anwendung eines kontinuierlichen positiven Atemwegdrucks (nasale-CPAP-Atemhilfe) mit konsekutiver Erhöhung der funktionellen Residualkapazität unterstreicht die Bedeutung eines reduzierten Lungenvolumens in der Genese von Frühgeborenenapnoen (Kattwinkel 1977).

### 1.1.3.3 Hypoxische Atemdepression und Atemwegsrezeptoren

Bei Frühgeborenen führt die relative Unreife des Gehirns, vor allem der zentralen Chemorezeptoren, bei Abfall des  $FiO_2/PaO_2$  zu einer reaktiven hypoxischen Atemdepression, und nicht wie bei älteren Säuglingen, Kindern und Erwachsenen zur kompensatorischen Hyperventilation (Rigatto 1972a). Eine Abnahme des Sauerstoffangebots verursacht beim älteren Kind und Erwachsenen eine Steigerung der Atemtätigkeit, um die Oxygenierung des Organismus sicherzustellen. Frühgeborene hingegen reagieren anders auf eine Reduktion des Sauerstoffangebotes. Nach einer kurzen (maximale Dauer 1 Min.) Zunahme der respiratorischen Aktivität kommt es bei anhaltender Sauerstoffunterversorgung zu einer Abnahme der Atemtätigkeit. Bei sehr unreifen Frühgeborenen unterbleibt sogar die initiale Phase der Atemsteigerung (Rigatto 1975, Alvaro 1992).

Intrauterin ist diese Atemhemmung sinnvoll, um Energie zu sparen, bei Frühgeborenen persistiert sie postnatal als unreife Hypoxieantwort bis zu einem Gestationsalter von etwa 35-38 Wochen (Martin 1998b).

Ein Defizit der zentralen Atemregulation in der Genese von Apnoen bei Frühgeborenen scheint eher nebensächlich zu sein (Upton 1992).

Zudem wird den Atemwegsrezeptoren eine Bedeutung in der Pathogenese von Frühgeborenenapnoen zugesprochen. Bei reifen Säuglingen führt die Reizung von sog. Irritationsrezeptoren (bronchiale C-Fasern) im Atemtrakt zu einer Verstärkung des Atemantriebes, bei Frühgeborenen können durch die Reizung dieser Fasern hingegen Apnoen induziert werden (Fleming 1978). Dehnungsrezeptoren können besonders nach tiefer Inspiration oder Seufzern eine reflektorische Atemhemmung mit Bradykardie und Larynxverschluss auslösen (Stransky 1973). Außerdem existiert ein sog. laryngealer Chemoreflex, der, ausgelöst durch Sekrete in den Atemwegen, zu Apnoe, Bradykardie und Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands führen kann (Pickens 1988).

#### 1.1.3.4 Nahrungsaufnahme und gastroösophagealer Reflux

Die Häufigkeit von Apnoen und Hypoxämien bei Frühgeborenen wird durch Nahrungsaufnahme verstärkt (Guilleminault 1984, Rosen 1984, Blondheim 1993). Bisher wurde angenommen, dass ursächlich folgende Mechanismen in Frage kommen: unreifebedingte Koordinationsschwierigkeiten von Atmen, Saugen und Schlucken (Rosen 1984, Blondheim 1993), vermehrte Atemarbeit durch die Magenfüllung (Heldt 1988a), gastroösophagealer Reflux (GÖR), der bereits erwähnte laryngeale Chemoreflex (Davies 1989) und eine Ermüdung des Zwerchfells (Lopes 1981).

Jüngere Untersuchungen von Poets und Peter zeigten jedoch, dass zumindest die Bedeutung der Magendistension und des gastroösophagealen Refluxes für die erhöhte Hypoxämie neigung in Frage gestellt werden muss (Poets 1997c, Peter 2002).

Bis heute ist noch immer nicht ausreichend geklärt, welche Faktoren die Apnoesymptomatik bei Frühgeborenen während der Nahrungsaufnahme beeinflussen.

### 1.1.3.5 Anämie und Thermoregulation

Auch eine Anämie kann bei Frühgeborenen aufgrund des reduzierten Sauerstoffangebots zu gesteigerter Apnoesyndromatik führen (Rigatto 1972b, Kattwinkel 1977, Poets 1992b, Pohl 1998). Es ist allerdings bisher nicht einheitlich belegt, dass Transfusionen bei anämischen Frühgeborenen eine Reduktion der Apnoefrequenz zur Folge haben. Untersuchungen zu dieser Fragestellung ergaben immer wieder widersprüchliche Ergebnisse (Blank 1984, Joshi 1987). Daten zum Einfluss von Transfusionen auf die Hypoxämiehäufigkeit zeigten keinen Effekt (Poets 1997e, Westkamp 2002).

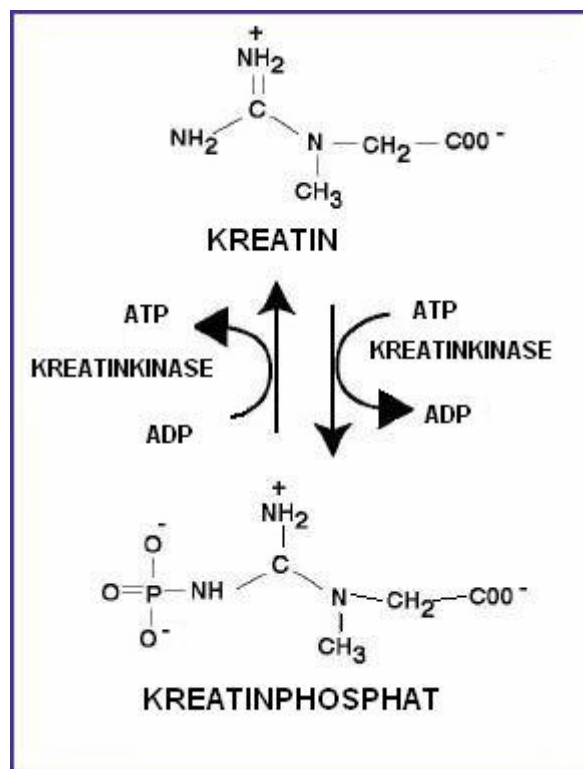
Ebenso ist die Datenlage zum Einfluss der Thermoregulation auf Hypoxämien und Bradykardien noch nicht ausreichend. Die Ergebnisse von Untersuchungen zum Temperatureinfluss auf Frühgeborenenapnoen lassen vermuten, dass eine Erhöhung der Umgebungs- und / oder Körpertemperatur das Auftreten von Apnoen triggern kann (Bader 1998).

## 1.2 Kreatin

Kreatin ist eine im Organismus natürlich vorkommende Verbindung. Entdeckt wurde sie 1834 von dem Franzosen Michael Eugene Chevreul als Bestandteil des Fleisches. Lieberg wies Kreatin 1847 methodisch zuverlässig als Komponente im Fleisch verschiedener Säugetierarten nach. Die Gesamtkörpermenge beträgt bei einem 70 kg schweren Mann etwa 120 g, der tägliche Umsatz liegt bei 2 g (Balsom 1994). Etwa die Hälfte des Kreatins wird exogen mit der Nahrung, beim Säugling zum Beispiel über die Muttermilch (Hülsemann 1987), aufgenommen, die andere Hälfte im Körper synthetisiert. Enzyme für die Neusynthese des Kreatins finden sich in Leber, Pankreas und Nieren, die Regulation findet wahrscheinlich über eine Art Feedback-Mechanismus durch exogene Kreatinzufuhr statt (Walker 1960). Der gesamte Kreatinpool setzt sich aus Kreatin in freier und phosphorylierter Form zusammen. Der überwiegende Anteil des Kreatins (95%) ist im Skelettmuskel lokalisiert, die verbleibenden 5% in Herz, Gehirn und Hoden.

Die Ergebnisse einiger Untersuchungen, die im Folgenden erläutert werden sollen, sprechen dafür, dass Kreatin die muskuläre Leistungsfähigkeit und die

hypoxievermittelte zentrale Atemdepression, d.h. Faktoren, die wesentlich an der Pathogenese von Frühgeborenenapnoen beteiligt sind, günstig beeinflussen könnte. Kreatin spielt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel des Skelettmuskels, einerseits als zeitweiliger Energiepuffer, der über die Kreatinkinase-Reaktion (Kreatinphosphat + Adenosin5'-diphosphat + H<sup>+</sup> ↔ Kreatin + Adenosin5'-triphosphat, siehe Abb. 1.1) einen Phosphatrest für die Regenerierung von ATP bereitstellt, andererseits als Energiecarrier, der Energie von den Mitochondrien zu verschiedenen ATP-verbrauchenden Stellen im Zytosol transportiert (Balsom 1994).



**Abbildung 1.1: Regeneration von ATP durch Kreatinphosphat**, modifiziert nach Department of Chemistry and Biochemistry, University of Delaware, <http://www.udel.edu/chem/C465/senior/fall00/Performance1/>.

Die Verfügbarkeit von Kreatinphosphat als Energielieferant ist ein begrenzender Faktor in der Aufrechterhaltung kurzfristiger Maximalbelastung des Muskels. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass muskuläre Erschöpfung sich intramuskulär in metabolischen Veränderungen wie der Erniedrigung des Gehalts an Kreatinphosphat und der Anhäufung von Laktat zeigt (Sahlin 1998).

Harris und Mitarbeiter fanden, dass die Kreatinmenge im Skelettmuskel durch exogene Zufuhr deutlich gesteigert werden kann (Harris 1992, Green 1996). Die orale Zufuhr von Kreatin führte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie

bei Erwachsenen zu einer zeitlich verkürzten Resynthese von Kreatinphosphat nach körperlicher Anstrengung und einem signifikanten Anstieg der muskulären Leistungsfähigkeit (Greenhaff 1993). Zusätzlich zeigten andere Untersuchungen, dass orale Kreatingaben das Einsetzen muskulärer Ermüdung während maximaler, intermittierender Muskelarbeit hinauszögern können (Sahlin 1998).

Ein erhöhtes Angebot und beschleunigte Resynthese von Kreatinphosphat nach Zufuhr von Kreatin über die Nahrung führte auch in einer Studie von Söderlund und Mitarbeitern über einen geringeren Anfall von Laktat zu einer Verbesserung kurzfristiger, intensiver Muskelarbeit (Söderlund 1994).

Darüber hinaus hat Kreatin offensichtlich auch zellschützende und neuroprotektive Wirkungen auf das ZNS.

Holtzman und Mitarbeiter zeigten, dass exogen zugeführtes Kreatin die Hypoxietoleranz neonataler Ratten erheblich steigert und das metabolisch unreife Gehirn vor hypoxie-bedingten Krampfanfällen schützt (Holtzman 1998).

Untersuchungen an isolierten Hirnstammpräparaten von Mäusen, die bereits pränatal über die Mütter mit Kreatin substituiert wurden, zeigten eine signifikante Reduktion der hypoxieinduzierten Atemdepression. Gleichzeitig blieb der ATP-Gehalt im ZNS unter Anoxie konstant, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe, bei denen die Muttertiere nicht mit Kreatin vorbehandelt waren (Wilken 1998). Der hypoxievermittelte Abfall des ATP-Gehaltes im ZNS kann durch exogen appliziertes Kreatin vermindert werden, da Kreatinphosphat unter hypoxischen Bedingungen die Hauptquelle für die ATP-Synthese darstellt. Diese ATP-Stabilisierung hat einen protektiven Effekt auf die zerebrale synaptische Übertragung während einer Hypoxämie (Whittingham 1981).

### **1.3 Hintergrund und Ziel der Studie**

Mit zunehmender Überlebenschance von extrem kleinen Frühgeborenen sind unreifebedingte Atemregulationsstörungen, die sich klinisch als Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien zeigen, zu einem häufigen Problem in der Neonatologie geworden.

Allgemeine präventive Maßnahmen bei rezidivierenden Frühgeborenenapnoen sind nach Ausschluss einer behandelbaren Ursache (z.B. Infektion) unter anderem das

Sicherstellen einer ausreichenden Oxygenierung, Bauchlagerung, Pflege der Kinder im unteren Thermoneutralbereich, Entfernen nasaler Magensonden und Legen oraler Magensonden, Vermeiden von Anämie und tiefem Absaugen. Pharmakologische Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie von Atemregulationsstörungen beschränken sich bisher auf die Gabe von Atemstimulantien wie Koffein oder Theophyllin und Doxapram.

Doxapram stimuliert in niedriger Dosierung die peripheren, in höherer Dosierung auch die zentralen Chemorezeptoren und führt so über eine Erhöhung des Atemzugvolumens zur Reduktion des  $p\text{CO}_2$  (Tay-Uybocco 1991).

Die Wirksamkeit von Doxapram in der Therapie von Frühgeborenenapnoen wurde mittlerweile in einigen Studien nachgewiesen (Burnard 1978, Poets 1999), es verbessert sogar auch noch dann die Apnoesyndromatik, wenn Methylxanthine und nasale-CPAP-Atemhilfe bereits versagt haben (Alpan 1984, Eyal 1985, Peliowski 1990).

Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die Wirksamkeit von Doxapram sind dosisabhängig. Die Verabreichung von 0,5 mg/kg/h Doxapram führte bei ca. 50% der behandelten Frühgeborenen zu einer ausreichenden Reduktion der Apnoefrequenz, bei Erhöhung auf 1,5 mg/kg/h stieg dieser Anteil auf 65% und auf fast 90% bei Gabe von 2,5 mg/kg/h. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen, treten je nach Dosis auch zentralnervöse Nebenwirkungen wie Agitiertheit und systemarterieller Hypertonus auf (Barrington 1987).

Die Auswirkung von Doxapram und Methylxanthinen auf die spätere neurologische Entwicklung der Patienten ist aufgrund fehlender langfristiger Erfahrungen noch weitgehend unklar, daher sollte die Anwendung dieser Substanzen eher zurückhaltend erfolgen. Beispielsweise fanden Poets und Mitarbeiter für Doxapram eine Abnahme des Schlafzeitanteils an der Gesamtuntersuchungszeit (Poets 1999). In einer anderen Untersuchung konnte man für Theophyllin eine Verminderung des REM-Schlafes beobachten, der von wesentlicher Bedeutung für die Reifung der Gehirnfunktionen ist (Thoman 1985).

Bei bis zu 50% der so behandelten Frühgeborenen ist mit diesen Maßnahmen jedoch keine ausreichende Kontrolle der Apnoesyndromatik zu erzielen, sodass als weitere therapeutische Optionen die Applikation einer nasalen CPAP-Atemhilfe oder sogar die endotracheale Intubation und Beatmung zur Anwendung kommen müssen.

Deshalb ist die Erprobung neuer Substanzen, die die idiopathische Apnoesyndromatik des Frühgeborenen günstig beeinflussen könnten, unverändert von großem Interesse.

Einen neuen Ansatz in der Prophylaxe von Frühgeborenenapnoen könnte eine exogene Kreatinzufuhr darstellen.

Wie bereits oben ausgeführt kann Kreatin verschiedene Faktoren, die in der Ätiologie der Frühgeborenenapnoen eine Rolle spielen, günstig beeinflussen.

Im Tiermodell reduziert Kreatin die hypoxievermittelte Atemdepression. Die schnellere Resynthese von Kreatinphosphat mit konsekutiver Verbesserung der Akutbelastbarkeit der Muskulatur kann einer Ermüdung der Zwerchfellmuskulatur entgegenwirken.

Mit einer Kreatinsupplementierung würde ein relativer Mangel bei Neugeborenen ausgeglichen, da das Kreatintransportsystem noch unreif ist und die Aktivität der Kreatinkinase mit zunehmendem Alter der Kinder noch ansteigt (Azzopardi 1989).

In bisherigen Untersuchungen an Erwachsenen und Kindern, die exogenes Kreatin erhielten, wurden bisher keine gravierenden, unerwünschten Wirkungen festgestellt (Sipilä 1981, Balsom 1994, Stöckler 1994). Während Längsschnittuntersuchungen für Frühgeborene noch ausstehen, liegen bereits Langzeiterfahrungen mit der oralen Kreatinsubstitution beim Menschen vor. Insbesondere auf dem Gebiet der Leistungsphysiologie und Sportmedizin wurde in einigen Studien ein unbestritten positiver Effekt nachgewiesen (Greenhaff 1993, Guerrero 1998). Ein Tiermodell für Frühgeborenenapnoen gibt es nicht, sodass eine Untersuchung zum Einsatz von Kreatin in der Prophylaxe von Atemstörungen bei Frühgeborenen sinnvoll schien. Hierbei sollten die Auswirkungen dieser Therapie nicht nur auf die Apnoehäufigkeit, sondern auch auf das Auftreten von Bradykardien und Hypoxämien berücksichtigt werden.

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der exogenen Kreatinzufuhr als präventive Maßnahme bei Frühgeborenen mit idiopathischer Apnoesyndromatik zu überprüfen.

## **2 PATIENTEN UND METHODEN**

### **2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission**

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover bewilligt.

Die Frühgeborenen konnten zu jeder Zeit von den Eltern oder dem behandelnden Neonatologen aus der Studie genommen werden.

### **2.2 Studiendesign**

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Pilotstudie zum Einsatz von Kreatin bei der Prophylaxe von Frühgeborenenapnoen.

### **2.3 Patienten**

#### **2.3.1 Einschlusskriterien**

- Gestationsalter bei Geburt < 32 Wochen
- Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung < 36 Wochen
- Spontanatmung in Raumluft, mit O<sub>2</sub>-Vorlage oder nasaler-CPAP-Atemhilfe
- Oral zugeführte Nahrungsmenge > 5 ml/Mahlzeit
- Trotz einer Koffeintherapie persistierende Apnoe-Symptomatik ( $\geq 1$  Bradykardie und / oder Hypoxämie pro Stunde oder mindestens 1 Episode in 6 Stunden, die eine Beutelventilation erfordert)
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung der Eltern

#### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

- schwere Fehlbildungen (z.B. angeborene Herzfehler)
- Chromosomenanomalien
- Intubation und Beatmung vor Beginn der Kreatin-Therapie
- Sekundäre Apnoen (z.B. bedingt durch Sepsis oder Hirnblutung)



### 2.3.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Es wurden 34 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 30 Schwangerschaftswochen (Median 27,3 SSW) bei Geburt und einem Geburtsgewicht zwischen 440 g und 1525 g (Median 1027,5 g) untersucht.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lag das Gestationsalter des Kollektivs im Median bei 29,3 SSW (Bereich 26,1 – 36,1 SSW), das chronologische Alter im Median bei 13 Tagen (Bereich 4-56 Tage) und das Gewicht zwischen 450 g und 1740 g (Median 1000 g).

Alle Patienten wurden sofort nach ihrer Geburt in der Frauenklinik im Oststadt Krankenhaus Hannover auf die Frühgeborenenintensivstation der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover verlegt.

13 Frühgeborene waren initial beatmet, die Beatmungsdauer betrug im Median 1,5 Tage, mit einem Bereich von 0 bis 16 Tagen. Insgesamt hatten 14 Kinder zu Beginn der Studie einen nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (nasale-CPAP-Atemhilfe) zur Unterstützung der Spontanatmung. Bei Studienbeginn benötigten 26 Kinder zusätzlich eine O<sub>2</sub>-Vorlage (Tab. 3.1).

Zur Therapie des Atemnotsyndroms (ANS) hatten 14 Frühgeborene postpartal Surfactant erhalten. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns aufgrund therapiepflichtiger Frühgeborenenapnoen mit Koffein behandelt, 10 Patienten erhielten außerdem Doxapram in einer Dosierung von 0,5 – 2,5 mg/kg/h.

Die zufällige Geschlechtsverteilung ergab 19 männliche und 15 weibliche Patienten.

## 2.4 Datenaufzeichnung

### 2.4.1 Messgeräte

#### 2.4.1.1 EKG-Elektroden

Die Ableitung der thorakalen Atembewegungen und des Elektrokardiogramms erfolgte mit in der Standard-Intensivüberwachung üblichen Elektroden.

#### 2.4.1.2 Pulsoximeter

Die Messung der Sauerstoffsättigung erfolgte transkutan mit einem Pulsoximeter 'Nellcor N 200' [Mallinckrodt, St Louis, MO, USA] und Mittelung der Messwerte über zwei Sekunden (Poets 1996). Dadurch können Änderungen der Sauerstoffsättigung genauer erfasst werden, als mit der in der Standardintensivüberwachung üblichen Methode der Mittelung der Messwerte über acht Sekunden.

Die simultane Aufzeichnung der photoplethysmographischen Pulskurve [Tyco Health Care, Pleasanton, CA] erfolgte aufgrund der extremen Störanfälligkeit der Pulsoximetrie für Bewegungsartefakte. Dadurch wurde später die ausschließliche Auswertung der artefaktfreien Zeit ermöglicht.

Der Sättigungssensor wurde am Fuß des Kindes befestigt und wegen seiner Lichtempfindlichkeit mit einer Manschette umwickelt.

#### 2.4.1.3 Thermistor

Der nasale Luftstrom wurde mit einem Thermistor [Healthdyne, Marietta, GA, USA] durch Änderung der Temperatur in der Atemluft gemessen. Der selbstklebende, hantelförmige Streifen wurde unter der Nase so positioniert, dass vor jedem Nasenloch ein Fühler des Sensors lag. Die quantitative Signalauswertung ergab auf dem Papier eine Kurve für In- und Expiration.

#### 2.4.1.4 Drucker

Die Signale der Messgeräte wurden mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s auf Millimeterpapier gedruckt [Edentrace plus, Tyco Health Care].



**Abbildung 2.1:** Typische Platzierung der Sensoren während der polygrafischen Aufzeichnung, hier ein Frühgeborenes der 31. SSW mit einem aktuellen Gewicht von 900g (Geburtsgewicht 690g).

## 2.5 Ablauf der Polygrafien

Bei den Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllten, sollte zunächst eruiert werden, ob tatsächlich eine im Sinne der oben genannten Definition (siehe Einschlusskriterien, S.13) therapiepflichtige Apnoe-Symptomatik bestand.

Hierzu erfolgte eine 6-stündige kontinuierliche Aufzeichnung der Atemtätigkeit, des nasalen Luftstroms, des Elektrokardiogramms und davon abgeleitet der Herzfrequenz, der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpaO<sub>2</sub>) und der Pulskurve (Wiater 1992).

Zeigten die Patienten in der initialen Aufzeichnung keine signifikante Apnoe-Symptomatik (s.o.), wurden sie nicht in die Studie aufgenommen.

Wenn in der ersten Polygrafie eine therapiepflichtige Apnoesymptomatik (s.o.) dokumentiert werden konnte, wurde der Patient nach einem Randomisierungsschema einer von 2 Gruppen zugeordnet:

Die Patienten der 1. Gruppe (Verum-Gruppe) erhielten zusätzlich zu den bereits bestehenden präventiven Maßnahmen (Koffein und / oder Doxapram und / oder nasale CPAP-Atemhilfe) Kreatin (verabreicht als Kreatinmonohydrat) in einer Dosierung von 200 mg/kg/d, gleichmäßig verteilt auf die Anzahl der Mahlzeiten, die der Patient bekam (8 oder 12 pro Tag, entweder Muttermilch oder Beba Frühgeborennahrung [Nestlé, München, Deutschland]).

Die Patienten der 2. Gruppe (Kontroll-Gruppe) erhielten anstelle des Kreatins Lactose als Placebopräparat, das in gleicher Häufigkeit verabreicht wurde wie bei den Patienten der Verum-Gruppe. Kreatin und Placebo wurden von der Apotheke der Medizinischen Hochschule Hannover in äußerlich identische Kapseln abgefüllt, so dass sie nicht voneinander zu unterscheiden waren. Die Randomisierung erfolgte in 4er Blöcken.

Die 1. Aufzeichnung wurde vor Beginn der Therapie durchgeführt und wurde nach 7 und nach 14 Tagen Therapie zur gleichen Tageszeit wiederholt, die Dauer der Polygrafien betrug jeweils 6 Stunden.

Folgende Parameter wurden erfasst und sowohl longitudinal (direkt vor Behandlung vs. Tag 7 und 14 unter Behandlung mit Kreatin / Placebo) als auch zu jedem der drei Zeitpunkte zwischen den beiden Patientengruppen (Kreatin vs. Placebo) miteinander verglichen:

- Anteil von artefaktfreier Aufzeichnungszeit
- Jeweiliger Anteil von regelmäßiger und unregelmäßiger Atmung
- Basale Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen während regelmäßiger Atmung
- Häufigkeit und Dauer von zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen
- Häufigkeit, Dauer sowie Schweregrad von Bradykardien
- Häufigkeit, Dauer und Schweregrad von spontanen Abfällen der O<sub>2</sub>-Sättigung auf  $\leq 80\%$
- Anteil an periodischer Atmung.

Während der Aufzeichnungszeit wurden die Frühgeborenen kontinuierlich beobachtet und Schlaf- bzw. Wachphasen, sowie jede Manipulation am Kind bzw. in der unmittelbaren Umgebung oder an den Messgeräten (z.B. Füttern, Wickeln, Lageänderungen, Streicheln, Medikamentengaben, Elektrodenkorrekturen) in einem Protokoll festgehalten.

Die sonst übliche pflegerische und ärztliche Versorgung (d.h. Füttern, Wickeln, Medikamentengaben) der Patienten wurde wie gewohnt beibehalten.

Alle Frühgeborenen wurden im Inkubator oder Wärmebettchen [Dräger, Lübeck, Deutschland] bei Thermoneutralität und in Bauchlage mit 15° Anhebung des Oberkörpers gelagert. Alle Messungen fanden immer zur gleichen Tageszeit im Zimmer des Kindes statt und die Kinder wurden während der Aufzeichnungszeit nicht aus dem Inkubator genommen, um eine Vergleichbarkeit der Daten sicherzustellen.

Vor Beginn und nach Ende jeder Aufzeichnung wurde die rektale Temperatur mit einem Digitalthermometer gemessen und protokolliert. Die Kinder wurden jeden zweiten Tag gewogen.

Außerdem wurde an Tag 0, 7 und 14 die Kreatinausscheidung im Urin bestimmt.

Die entnommenen Urinproben wurden eingefroren und bei  $-18^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Nachdem alle Proben vollständig waren, wurde die Kreatinausscheidung mittels gaschromatographischer Massenspektroskopie [INCOS XL, Finnegan, Bremen, Deutschland] gemessen.

Die maximale Dauer der Therapie betrug 14 Tage, jegliche Nebenwirkungen, die unter der Behandlung auftraten, wurden dokumentiert; bei Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen, z.B. Unverträglichkeit der Nahrung (Magenreste und / oder Erbrechen) oder Ödemneigung mit Beeinträchtigung der Lungenfunktion, wäre die Behandlung abgebrochen worden.

## 2.6 Datenanalyse

Jede Polygrafie wurde mit einer 4-stelligen Codierung aus Buchstaben und Zahlen versehen, sodass bei der Auswertung eine Zuordnung zu einzelnen Patienten oder der Reihenfolge der Aufzeichnungen nicht möglich war.

Um den Einfluss zusätzlicher Therapieformen der Apnoe-Symptomatik während der Studie einschätzen zu können, wurde ein Score entwickelt:

Die Therapie mit Koffein wurde mit 2 Punkten bewertet, Anwendung einer nasalen-CPAP-Atemhilfe mit 3 Punkten und die Doxapram-Therapie in Abhängigkeit von der Dosis in mg/kg/h:  $< 0,50$  mg/kg/h = 1 Punkt,  $0,50 - 0,99$  mg/kg/h = 2 Punkte,  $1,00 - 1,49$  mg/kg/h = 3 Punkte,  $1,50 - 1,99$  mg/kg/h = 4 Punkte und  $2,00 - 2,50$  mg/kg/h = 5 Punkte.

So ergab sich bei zusätzlicher Anwendung von Koffein, nasaler-CPAP-Atemhilfe und Doxapram in der Dosierung 2,5 mg/kg/h eine maximale Punktzahl von 10.

### 2.6.1 Festlegung der Artefakte

Alle Bewegungsartefakte, die 4 Sekunden oder länger dauerten, wurden ausgemessen und von der Gesamtzeit abgezogen (Poets 1993a, Poets 1997b). So wurden nur die Phasen zur Datenanalyse genutzt, in denen die Sättigungskurve artefaktfrei war.

### **2.6.2 Einteilung des Schlafes in Phasen regelmäßiger (RBP) und unregelmäßiger Atmung (NRBP)**

Da in der Pathophysiologie von Atemregulationsstörungen die unterschiedlichen Schlafstadien einen Einfluß haben (Stark 1987), wurde in der Datenauswertung eine Bestimmung der Schlafstadien vorgenommen.

Auf die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG) und Elektrokulogramms (EOG) war mit Rücksicht auf die zusätzliche Belastung für die Frühgeborenen verzichtet worden.

Die Einteilung der Schlafstadien erfolgte daher anhand respiratorischer Parameter (Änderungen in Amplitude und Frequenz der Atmung) in Phasen regelmäßiger Atmung (RBP = regular breathing pattern) und Phasen unregelmäßiger Atmung (NRBP = non-regular breathing pattern). Dabei entsprechen RBP-Phasen etwa dem „quiet / non rapid eye movement-sleep“ und NRBP-Phasen dem „active / rapid eye movement-sleep“ (Parmelee 1967, Anders 1971, Richards 1984, Haddad 1987, Stebbens 1991, Tappin 1996).

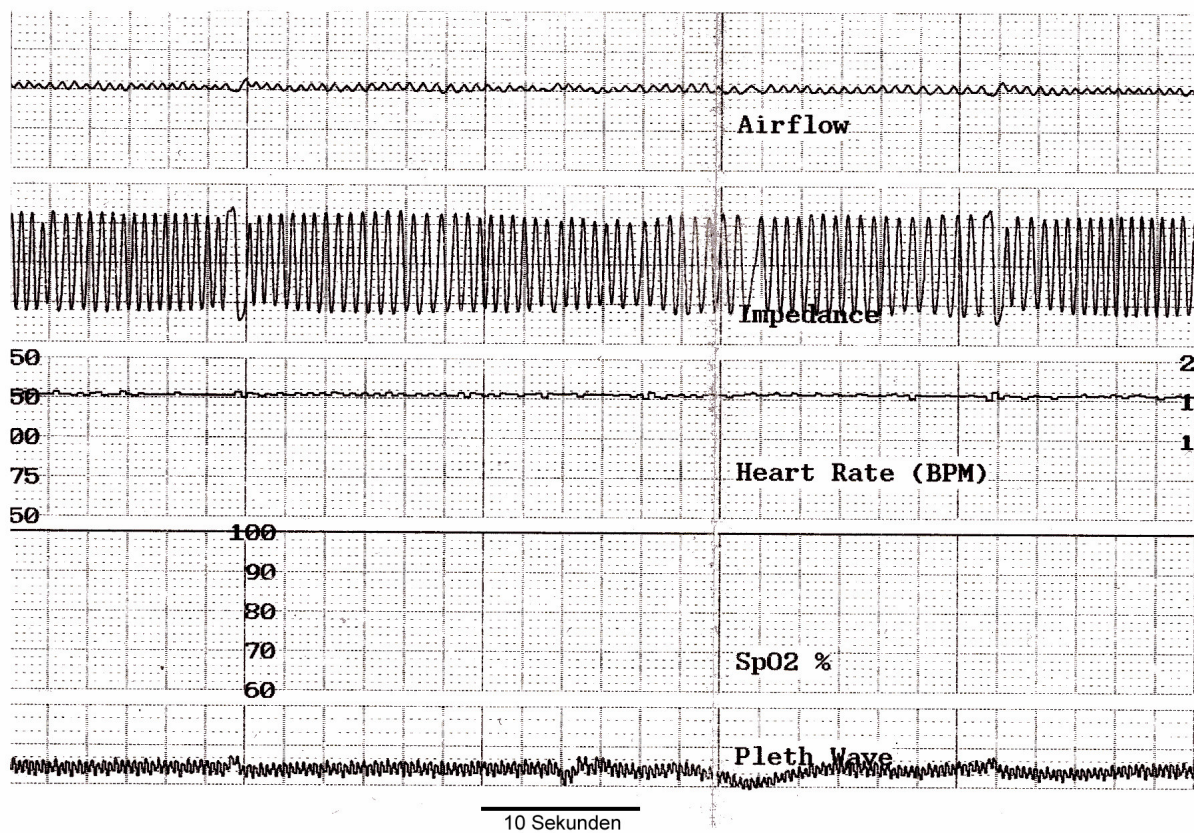
Alle Phasen von mindestens 60 Sekunden Dauer, in denen die Thorax-Kurve und / oder die Kurve des nasalen Luftstroms regelmäßig in Amplitude und Frequenz war, wurden als RBP-Phasen bezeichnet (Richards 1984).

Als NRBP-Phasen galten alle Phasen von mindestens 60 Sekunden Dauer, die obige Definition nicht erfüllten, oder in denen die regelmäßigen Kurven durch Körperbewegungen, häufige Seufzer oder Apnoen gestört waren.

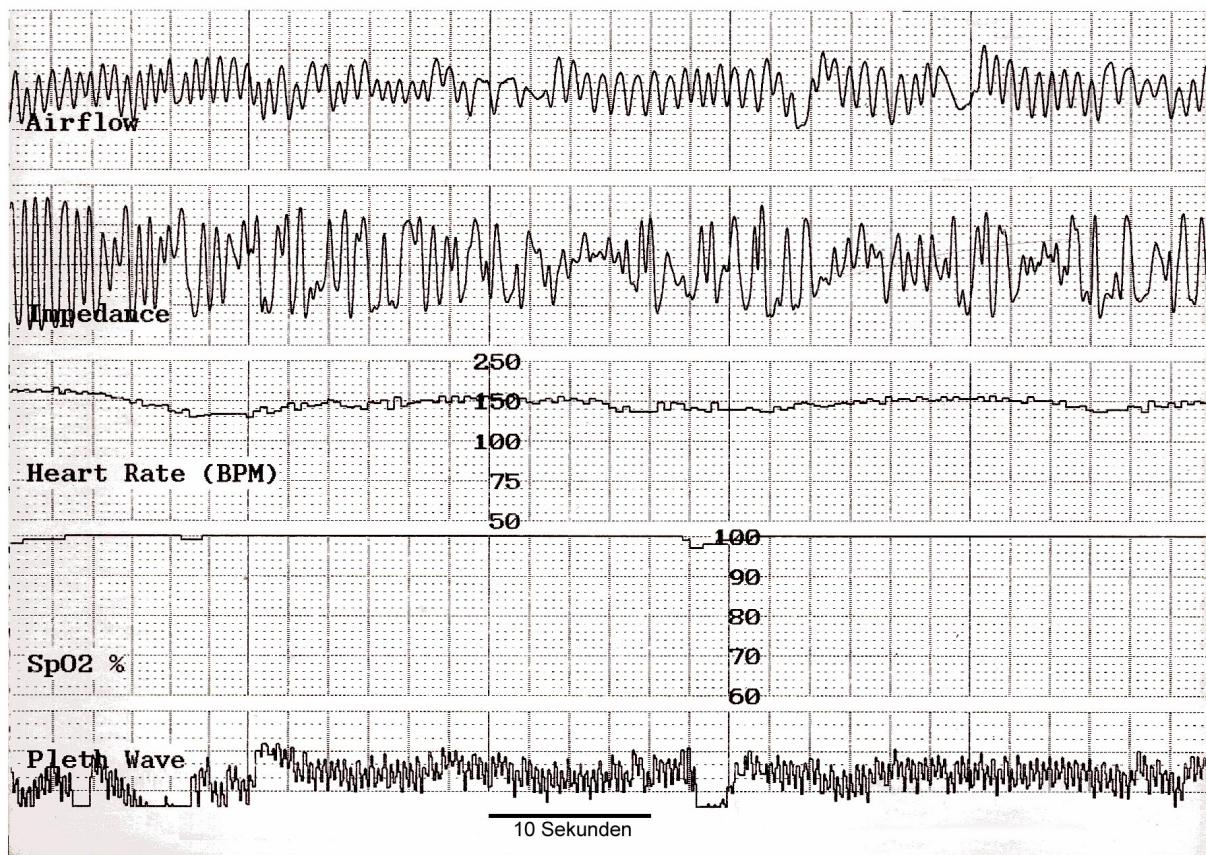
Außerdem wurden Phasen periodischer Atmung (s.u.) als NRBP klassifiziert, falls sie länger als 30 Sekunden andauerten.

Wachphasen wurden durch offene Augen, starke Körperbewegungen und Artikulationen des Kindes definiert und für die Auswertung dem Beobachtungsprotokoll der Aufzeichnungen entnommen (Richards 1984, Stebbens 1991).





**Abbildung 2.2:** Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für eine RBP-Phase. Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen, Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulscurve, die Kurve für den nasalen Luftstrom und die Kurve für die Atembewegungen sind regelmäßig in Amplitude und Frequenz.



**Abbildung 2.3: Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für eine NRBP-Phase.** Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen, Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulskurve, Amplitude und Frequenz wechselnden Ausmaßes in der Kurve für den nasalen Luftstrom und der Kurve für die Atembewegungen.

## **2.6.3 Basalwerte**

### **2.6.3.1 Basale Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz wurde in der Mitte jeder Phase regelmäßiger Atmung in einem artefaktfreien Bereich, mindestens 10 Sekunden entfernt von Seufzern oder Apnoen, bei 10 aufeinanderfolgenden Herzschlägen bestimmt und davon der Mittelwert berechnet (Richards 1984). Aus den Mittelwerten der basalen Herzfrequenzen von allen in einer Polygrafie vorkommenden RBP-Phasen wurden der Median und Bereich ermittelt.

### **2.6.3.2 Basale Sauerstoffsättigung**

In der Mitte jeder RBP-Phase in einem artefaktfreien Bereich, mindestens 10 Sekunden entfernt von Seufzern oder Apnoen, wurde über 5 aufeinanderfolgende Atemzüge endexpiratorisch die Sauerstoffsättigung bestimmt und davon der Mittelwert berechnet (Stebbens 1991, Poets 1993a). Aus den Mittelwerten der basalen Sauerstoffsättigung von allen in einer Polygrafie vorkommenden Phasen regelmäßiger Atmung wurden der Median und Bereich ermittelt.

### **2.6.3.3 Basale Atemfrequenz**

Die basale Atemfrequenz wurde ermittelt, indem in der Mitte jeder Phase regelmäßiger Atmung in einem artefaktfreien Bereich, mindestens 10 Sekunden entfernt von Seufzern oder Apnoen, über eine Minute die Atemfrequenz ausgezählt und daraus der Mittelwert errechnet wurde (Richards 1984). Aus den Mittelwerten wurden auch hier für die basale Atemfrequenz der Medianwert und Bereich errechnet.

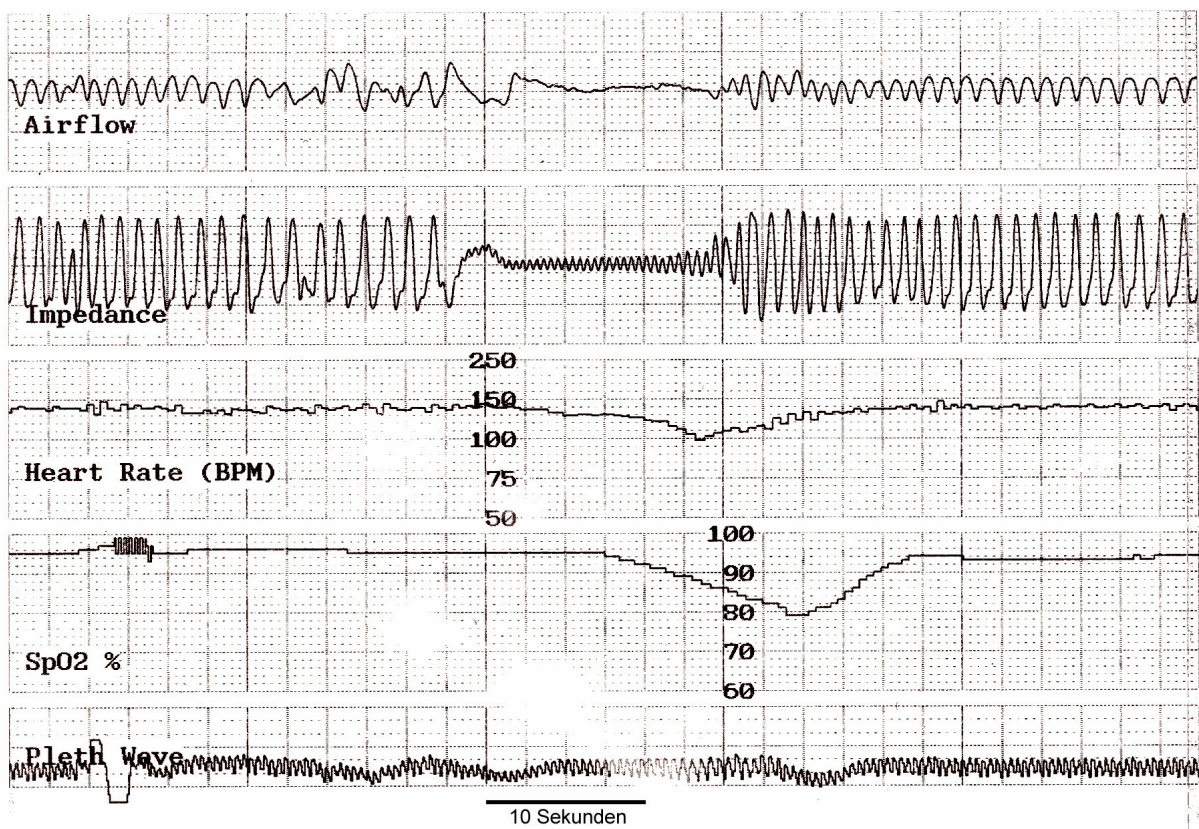
## 2.6.4 Apnoen

Zur Auswertung der Apnoen wurden ausschließlich Bereiche der Aufzeichnungen mit artefaktfreiem Atmungssignal verwendet. Es folgte eine Einteilung der Apnoen in zentrale, obstruktive, gemischte und periodische Typen. Für jede Apnoe wurden der genaue Zeitpunkt und die Dauer protokolliert, um eine Verknüpfung mit Hypoxämien und / oder Bradykardien nachvollziehen zu können.

### 2.6.4.1 Zentrale Apnoe (CA)

Eine zentrale Apnoe wurde definiert als das Sistieren des Signals der Thoraxbewegungen und des nasalen Luftstroms für mindestens 10 Sekunden, gemessen vom Ende der letzten Inspiration vor der Apnoe bis zum Beginn der ersten Inspiration nach der Atempause.

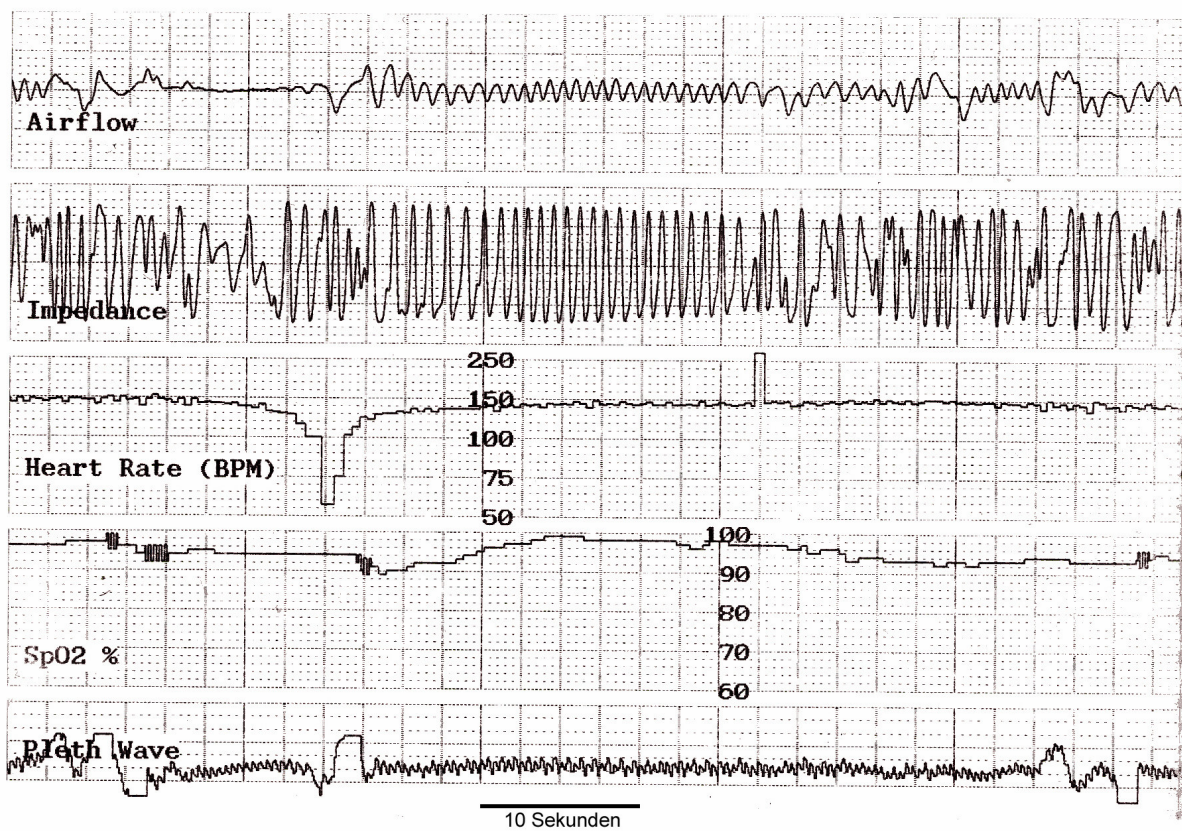




**Abbildung 2.4:** Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für eine zentrale Apnoe von 16 Sekunden Dauer. Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen (während der Apnoe wird diese Kurve vom Signal der Pulskurve überlagert), Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulskurve, Balken in der Sättigungskurve zeigen Bewegungsartefakte an.

#### 2.6.4.2 Obstruktive Apnoe (OA)

Bei der obstruktiven Apnoe sistierte das Signal des nasalen Luftstroms für mindestens 4 Sekunden bei fortlaufendem Signal für die Thoraxbewegungen. Die Dauer der Apnoe wurde bestimmt ab dem Ende der letzten vollständigen Inspiration bis zum Beginn der erneuten Inspiration.

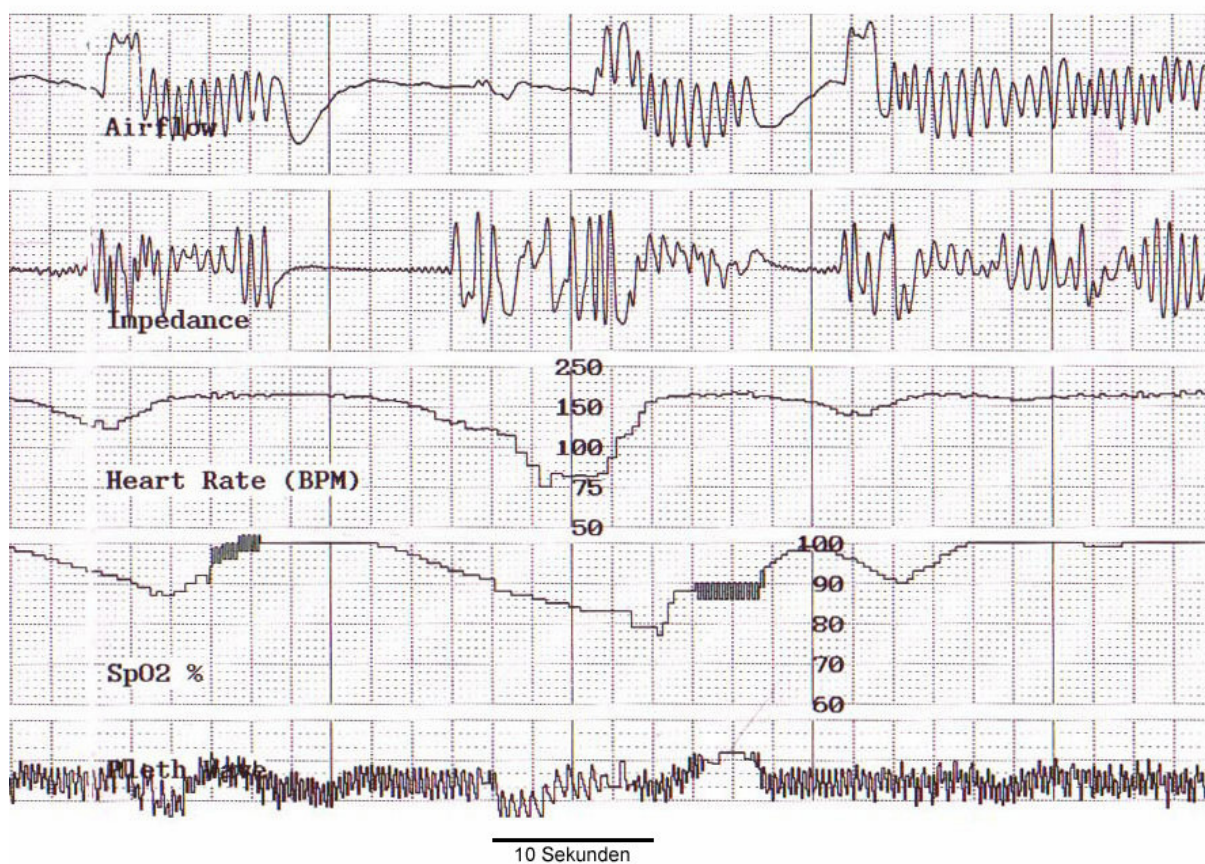


**Abbildung 2.5:** Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für eine obstruktive Apnoe von 10 Sekunden Dauer. Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen, Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulskurve, Balken in der Sättigungskurve zeigen Bewegungsartefakte an.

### 2.6.4.3 Gemischte Apnoe (MA)

Die gemischte Apnoe setzte sich zusammen aus einem zentralen und einem obstruktiven Anteil (wie oben definiert), von denen einer mindestens 4 Sekunden dauern musste, bei insgesamt mindestens 10 Sekunden Dauer. Die Klassifizierung erfolgte nach dem überwiegenden Anteil, also entweder zentral oder obstruktiv, falls die kleinere Komponente eine Länge  $< 4$  Sekunden aufwies.

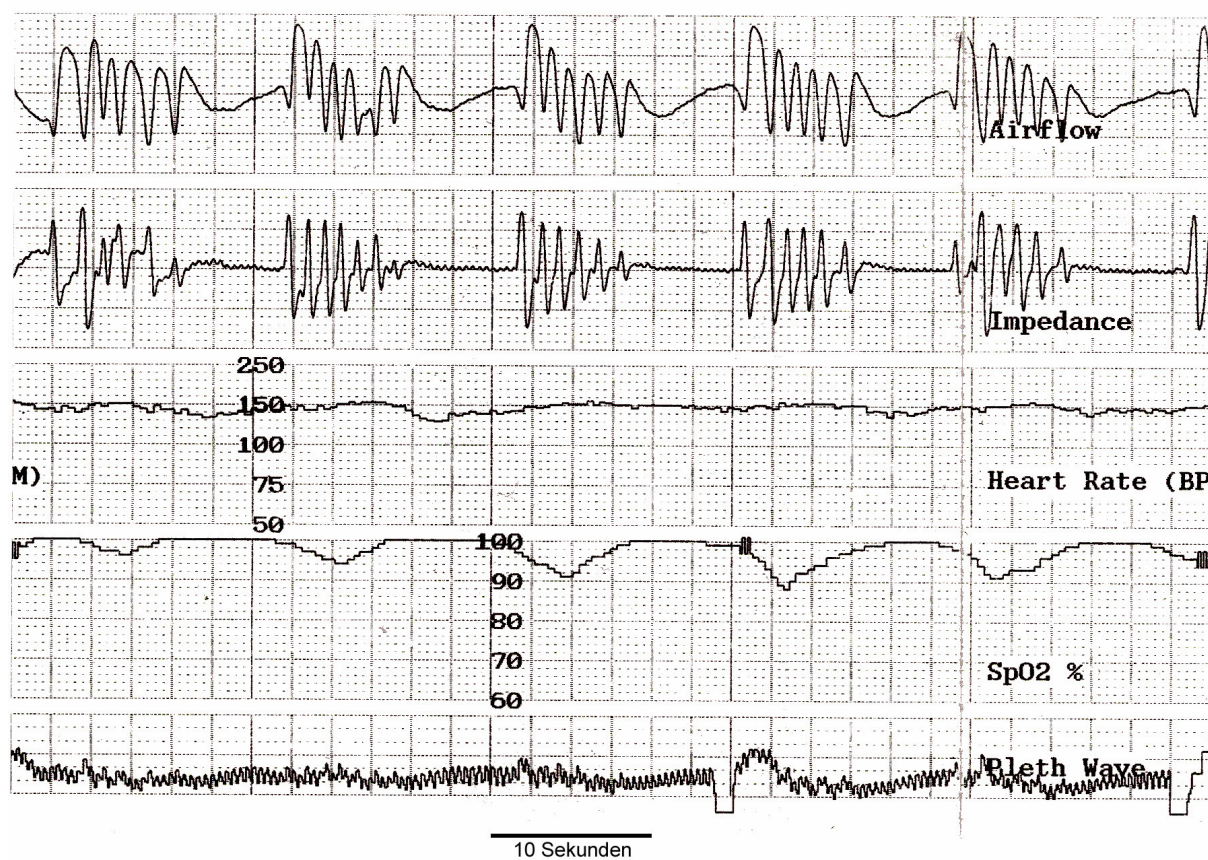




**Abbildung 2.6:** Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für eine gemischte Apnoe von 11 Sekunden Dauer. Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen, Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulskurve, Balken in der Sättigungskurve zeigen Bewegungsartefakte an, der gemischten Apnoe folgt eine kurze zentrale Apnoe.

#### 2.6.4.4 Periodische Atmung (PA)

Phasen, in denen mindestens drei zentrale Apnoen von mindestens 4 Sekunden Dauer, jeweils getrennt durch maximal 20 Atemzüge, aufeinander folgten, wurden als periodische Atmung definiert. Die Dauer dieser Sequenz wurde bestimmt vom Beginn der ersten bis zum Ende der letzten zentralen Apnoe (Richards 1984, Stebbens 1991, Poets 1993b).



**Abbildung 2.7: Beispielhafter Auszug einer polygrafischen Aufzeichnung über 75 Sekunden für die periodische Atmung.** Aufgezeichnete Parameter: (von oben nach unten) Airflow = nasaler Luftstrom, Impedance = Atembewegungen, Heart Rate (BPM) = Herzfrequenz (Schläge pro Minute), SpO<sub>2</sub> % = Sauerstoffsättigung (%), Pleth Wave = Pulscurve, Balken in der Sättigungskurve zeigen Bewegungsartefakte an.

### 2.6.5 Bradykardien

Eine Bradykardie wurde definiert als ein Abfall der Herzfrequenz für mindestens 5 Sekunden auf  $\leq 2/3$  der basalen Herzfrequenz (Poets 1992c, Poets 1997d). So wurde zum Beispiel bei einer basalen Herzfrequenz von 150/min jeder Abfall der Herzfrequenz auf  $\leq 100$ /min als Bradykardie bezeichnet. Die Bradykardie wurde nur gewertet, wenn die simultan aufgezeichnete Sättigungskurve keine Artefakte über 4 Sekunden aufwies. Für jede Bradykardie wurden der genaue Zeitpunkt, die Dauer und der niedrigste erreichte Wert der Herzfrequenz protokolliert.

### 2.6.6 Hypoxämien

Eine Hypoxämie wurde als Abfall der pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) auf 80% oder darunter definiert, eine Mindestdauer wurde nicht gefordert. Eine Hypoxämie wurde nur dann berücksichtigt, wenn die gleichzeitig aufgezeichnete Sättigungskurve keine Artefakte über 4 Sekunden aufwies bzw. wenn nach dem letzten Artefakt und vor dem Ereignis mindestens 4 Sekunden ungestörte Sättigungskurve lagen. Für jede Hypoxämie wurden der genaue Zeitpunkt, die Dauer und der tiefste Wert der Sauerstoffsättigung festgehalten.

## 2.7 Statistik

Primäre Zielgröße dieser Studie war die summierte Anzahl von Bradykardien ( $HF \leq 2/3$  der Basalfrequenz für  $\geq 5$  s) und Hypoxämien ( $SpO_2 \leq 80\%$ ) pro Stunde artefaktfreier Aufzeichnungszeit. Bei Erstellung des Studienprotokolls wurde geschätzt, dass insgesamt 34 Patienten, 17 pro Untersuchungsgruppe, erforderlich sind, um mit  $> 90\%$  Power einen Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen in der Größenordnung von einer Standardabweichung in der kombinierten Häufigkeit von Bradykardien und Hypoxämien pro Stunde Aufzeichnungszeit auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  erfassen bzw. ausschließen zu können.

Sekundäre Outcome-Parameter waren die Anzahl von Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien, die Basalwerte für Sättigung, Herz- und Atemfrequenz sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Sinne einer zusätzlichen Gabe von Doxapram oder Applikation einer nasalen-CPAP-Atemhilfe. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für alle Parameter als Maximum, Minimum und Median.

Für die statistische Auswertung wurde der t-Test (Student's t Test) bei allen Variablen mit Normalverteilung verwendet, der Wilcoxon-Test (Wilcoxon Matched Pairs Test) bei Variablen, für die eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt werden konnte.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1 Klinische Daten**

Von 150 Kindern, die in einem Zeitraum von 2,5 Jahren (Januar 2000 – August 2002) prinzipiell für die Studie in Frage kamen, durchliefen 38 Kinder das Randomisierungsverfahren, davon haben 34 Frühgeborene letztendlich die Studie abgeschlossen (siehe Abb. 3.1). Jeweils 17 Frühgeborene erhielten Kreatin, 17 Placebo.

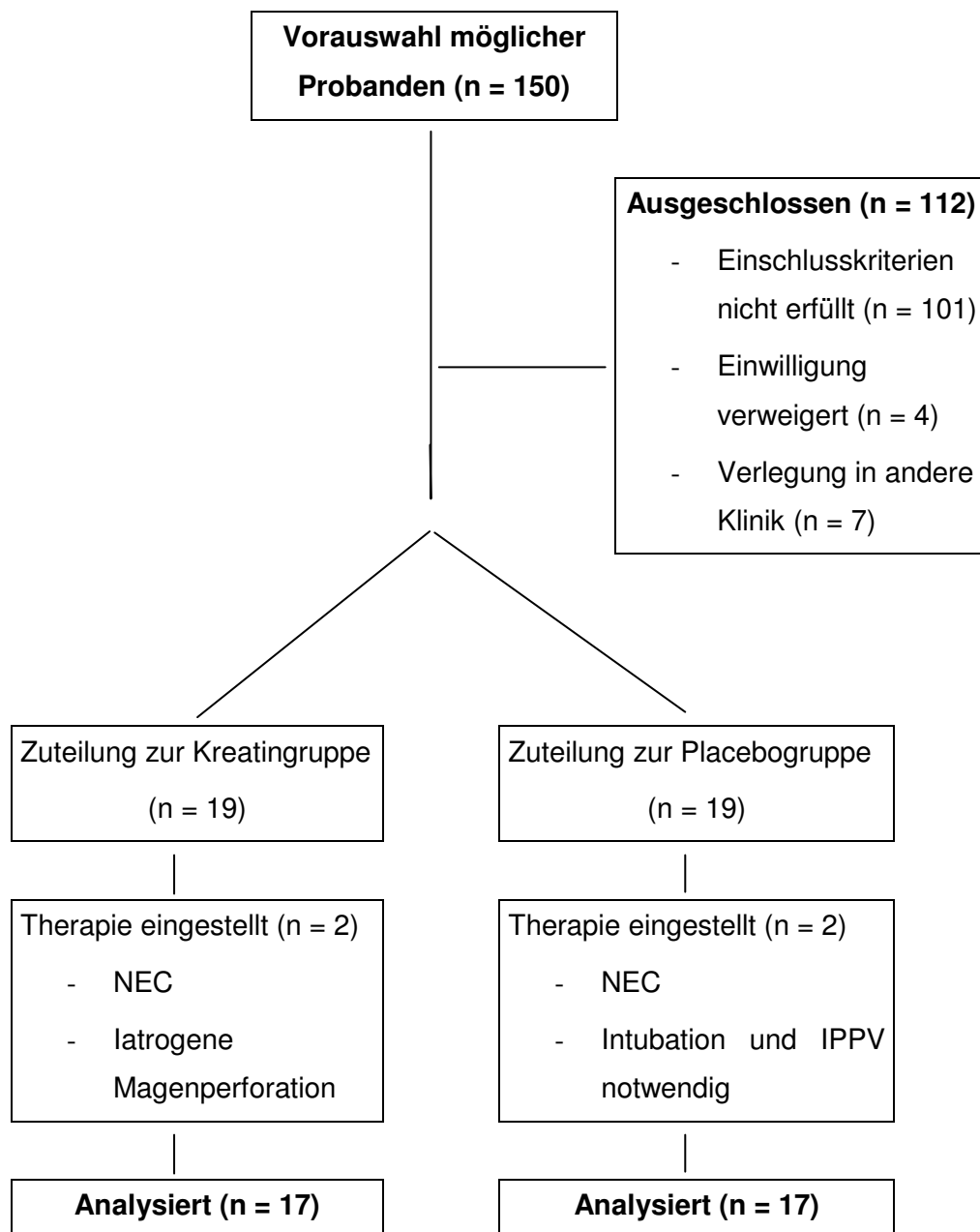
Gründe für den Ausschluss der vier Kinder, die die Studie begonnen, aber nicht abgeschlossen haben, waren Reintubation (1 Kind, 3 Tage nach Aufnahme in die Studie aufgrund respiratorischer Insuffizienz), nekrotisierende Enterokolitis (2 Kinder), und Tod eines Kindes durch iatrogene Magenperforation.

Insgesamt wurden 102 Polygrafien von 34 Frühgeborenen ausgewertet. Das Gestationsalter bei Geburt lag bei den Patienten der Kreatingruppe im Median bei 27 Wochen (Bereich 25-30), bei den Patienten der Placebogruppe bei 26 Wochen (Bereich 24-30) und zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 27 Wochen (Bereich 26-36) bzw. 27 Wochen (Bereich 27-33). Auch das Geburtsgewicht (Kreatingruppe: Median 1040 g (Bereich 580-1400), Placebogruppe: Median 1015 g (Bereich 440-1525)) und das Gewicht zu Beginn der Studie (Kreatingruppe: Median 895 g (Bereich 630-1690), Placebogruppe: Median 1015 g (Bereich 450-1740)) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 3.1).

Insgesamt 13 Frühgeborene, nämlich 6 in der Kreatin- und 7 in der Placebogruppe, wurden nach der Geburt für eine mediane Dauer von 4 Tagen (Bereich 1-16) intubiert und beatmet, 26 Kinder benötigten zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns noch zusätzlichen Sauerstoff (Kreatingruppe 12, Placebogruppe 14, siehe Tab. 3.1).

Die orale Gabe des Kreatins wurde gut toleriert, es wurden während der gesamten Einnahmedauer keine unerwünschten intestinalen Nebenwirkungen wie z.B. Magenreste, Diarrhöen oder Verstopfung beobachtet.

Die Gewichtszunahme (Tab. 3.2) während der Behandlung war außerdem in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Kreatingruppe: Median 123 g/kg/Woche, Bereich 59-220; Placebogruppe: Median 115 g/kg/Woche, Bereich 29-255).



**Abbildung 3.1:** Flussdiagramm des Randomisierungsverfahrens, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis, IPPV = Intermittent positive pressure ventilation.



	<b>Kreatingruppe</b>	<b>Placebogruppe</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Patienten, n</b>	17	17	
<b>Gestationsalter (Wochen)</b>	27 (25–30)	27 (25–30)	NS
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	1040 (580–1400)	1015 (440–1525)	NS
<b>Gestationsalter bei Studienbeginn (Wochen)</b>	29 (26–36)	29 (27–33)	NS
<b>Gewicht bei Studienbeginn (g)</b>	895 (630–1690)	1015 (450–1740)	NS
<b>Kinder nach Geburt beatmet, n</b>	6	7	NS
<b>Kinder mit O<sub>2</sub>-Vorlage bei Studienbeginn</b>	12	14	NS

**Tabelle 3.1: Klinische Daten**, NS = nicht signifikant , Daten sind angegeben als Median und (Bereich).

	<b>Kreatingruppe</b>	<b>Placebogruppe</b>	<b>P-Wert</b>
	<b>Median</b>	<b>Median</b>	
<b>Gewicht (g) bei Studienbeginn</b>	895	1015	NS
<b>Gewicht (g) bei Studienende</b>	1200	1300	NS
<b>Gewichtszunahme (g)</b>	260	230	NS
<b>Gewichtszunahme (g/kg/Woche)</b>	0,125	0,115	NS

**Tabelle 3.2: Gewicht**, NS = nicht signifikant.



## 3.2 Aufzeichnungszeit

### 3.2.1 Aufzeichnungsdauer und Artefaktzeit

Es wurden mit jedem Patient 3 Polygrafien durchgeführt, die jeweils eine Dauer von 6 Stunden haben sollten. Von der gesamten Aufzeichnungsdauer wurde die Artefaktzeit, definiert als alle Bereiche der Sättigungskurve, die Bewegungsartefakte über 4 Sekunden aufwiesen, abgezogen und in % der Gesamtzeit angegeben. Dabei ergab sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den drei Messungen (Tab. 3.2 und 3.3).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	354 (295-384)	360 (303-503)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	354 (242-371)	348 (277-371)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	338 (260-412)	349 (263-371)	NS

**Tabelle 3.3: Aufzeichnungsdauer (min)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	15,5 (8,6-44,4)	19,1 (1,7-38,7)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	23,5 (11,3-65,7)	20,4 (9,4-43)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	28,4 (5,6-39,4)	20,4 (8,8-43,4)	NS

**Tabelle 3.4: Artefaktzeit (%)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.2.2 Artefaktfreie Zeit und RBP-Phasen

Die artefaktfreie Zeit wurde aus der Gesamtzeit abzüglich der Artefaktzeit berechnet und in Minuten bzw. % der Gesamtzeit angegeben. Die Phasen regelmäßiger Atmung (RBP-Phasen, Def. s.o.) wurden in % der artefaktfreien Zeit angegeben.

Es waren keine Unterschiede im Verhältnis von artefaktfreier Zeit und Phasen regelmäßiger Atmung zwischen beiden Gruppen, vor und nach 14 Tagen Behandlung mit Kreatin festzustellen (Median und (Bereich): Kreatingruppe vor Therapiebeginn 84,5% (55,6-91,4) und 4,2% (0,3-25,7), nach 14 Tagen Therapie 71,6% (60,6-94,4) und 3,6% (1,1-51,1); Placebogruppe vor Therapiebeginn 80,9% (61,7-98,3) und 5,0% (0,8-23,9), nach 14 Tagen Therapie 79,6% (56,6-91,2) und 7,9% (0,9-31,9)). Die Daten, die nach 7 Tagen Therapie erhoben wurden, unterschieden sich nicht signifikant von denen vor Therapiebeginn und nach 14 Tagen Therapie (Tab. 3.4 und 3.5).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	292 (163,9-351,1)	290,2 (240-405,5)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	274,8 (112,4-308,1)	272,7 (160-315,1)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	239,5 (166,7-323,9)	276,8 (184,1-333,9)	NS

**Tabelle 3.5: Artefaktfreie Zeit (min)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	4,2 (0,3-25,7)	5 (0,8-23,9)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	4,5 (0,3-19,8)	3,3 (0,3-9,2)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	3,6 (1,1-51,1)	7,9 (0,9-31,9)	NS

**Tabelle 3.6: RBP-Phasen (%)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.3 Basalwerte

Bei den Basalwerten ergaben sich keine signifikanten Änderungen, weder nach 7 Tagen, noch nach 14 Tagen Kreatinsubstitution im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung (Tab. 3.6 - 3.8).

#### 3.3.1 Score für die zusätzliche Behandlung

Auch der Score für die Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Sinne einer zusätzlichen Behandlung der Frühgeborenenapnoen (s.o.) zeigte in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede und gewährleistet somit die Vergleichbarkeit der erfassten Parameter zwischen Verum- und Placebogruppe.

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Basale SpO<sub>2</sub> (%)</b>	98 (93,3-100)	97 (93,6-99,8)	NS
<b>Basale Herzfrequenz (1/min)</b>	151,9 (132-172,2)	157 (113-170)	NS
<b>Basale Atemfrequenz (1/min)</b>	58 (39-101)	69 (31-82)	NS
<b>Score</b>	2 (0-8)	4 (0-7)	NS

Tabelle 3.7: Basalwerte und Score vor Studienbeginn, NS = nicht signifikant.

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Basale SpO<sub>2</sub> (%)</b>	96,5 (94,5-100)	98 (87,3-100)	NS
<b>Basale Herzfrequenz (1/min)</b>	162 (130-171)	167 (143-173)	NS
<b>Basale Atemfrequenz (1/min)</b>	66 (40-97)	65 (34-98)	NS
<b>Score</b>	2 (2-7)	2 (2-8)	NS

Tabelle 3.8: Basalwerte und Score nach 7 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Basale SpO<sub>2</sub> (%)</b>	97,3 (94,3-100)	97 (93,2-100)	NS
<b>Basale Herzfrequenz (1/min)</b>	160,8 (135-172,5)	161,3 (141,8-180,1)	NS
<b>Basale Atemfrequenz (1/min)</b>	71 (43-92)	71 (38,8-96)	NS
<b>Score</b>	2 (0-8)	2 (0-7)	NS

Tabelle 3.9: Basalwerte und Score nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.4 Apnoen

#### 3.4.1 Zentrale Apnoen

Für die zentralen Apnoen ergaben sich zu keinem Studienzeitpunkt signifikante Unterschiede in der absoluten Anzahl, Zahl pro Stunde Aufzeichnungszeit und der längsten zentralen Apnoe (in Sekunden), weder zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn, nach 7 Tagen, noch nach 14 Tagen Kreatinsupplementierung (Tab. 3.9 - 3.11).

Aufzeichnung	Kreatingruppe Median (Bereich)	Placebogruppe Median (Bereich)	P-Wert
Zentrale Apnoen absolut	6 (0-30)	4 (0-35)	NS
Zentrale Apnoen/ Stunde	1,2 (0-6,1)	0,8 (0-7,6)	NS
Längste zentrale Apnoe (sec)	22 (16-55)	25 (10-55)	NS

Tabelle 3.10: Zentrale Apnoen vor Studienbeginn, NS = nicht signifikant.

Aufzeichnung	Kreatingruppe Median (Bereich)	Placebogruppe Median (Bereich)	P-Wert
Zentrale Apnoen absolut	4 (0-32)	2 (0-15)	NS
Zentrale Apnoen/ Stunde	1 (0-6,6)	0,4 (0-3,9)	NS
Längste zentrale Apnoe (sec)	18,5 (11-80)	20 (10-45)	NS

Tabelle 3.11: Zentrale Apnoen nach 7 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Zentrale Apnoen absolut</b>	2(0-10)	3 (0-16)	NS
<b>Zentrale Apnoen/ Stunde</b>	0,5 (0-2,5)	0,6 (0-3,4)	NS
<b>Längste zentrale Apnoe (sec)</b>	20 (10-40)	16,5 (11-25)	NS

**Tabelle 3.12: Zentrale Apnoen nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.**

### 3.4.2 Obstruktive Apnoen

Auch die Anzahl und Länge der obstruktiven Apnoen veränderte sich im Laufe der Untersuchung nicht signifikant (Tab. 3.12).

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Obstruktive Apnoen absolut</b>			
vor Therapiebeginn	1 (0-15)	0 (0-14)	NS
nach 7 Tagen	0 (0-9)	0 (0-14)	NS
nach 14 Tagen	3 (0-20)	1 (0-20)	NS
<b>Längste obstruktive Apnoe (sec)</b>			
vor Therapiebeginn	11 (6-28)	28 (11-40)	NS
nach 7 Tagen	9,5 (5-31)	13 (6-36)	NS
nach 14 Tagen	13,5 (6-23)	14 (6-18)	NS

**Tabelle 3.13: Anzahl und Länge obstruktiver Apnoen, NS = nicht signifikant.**

### 3.4.3 Periodische Atmung

Bezüglich des Auftretens von periodischer Atmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten und beiden Gruppen (Tab. 3.13).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	0,4 (0-10,7)	0,3 (0-5,2)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	0,8 (0-11,4)	0,3 (0-5,7)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	0,4 (0-13,2)	0,7 (0-7,2)	NS

**Tabelle 3.14: Periodische Atmung (%)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.



### 3.5 Hypoxämien

Die Anzahl, Dauer und Tiefe der Sauerstoffsättigungsabfälle veränderte sich im Laufe der Untersuchung und zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Tab. 3.14).

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Hypoxämien/ Stunde</b>			
vor Therapiebeginn	1,4 (0-7,5)	1,8 (0-20)	NS
nach 7 Tagen	1,3 (0-8,7)	1,1 (0-6,3)	NS
nach 14 Tagen	2,7 (0,2-12,1)	1,4 (0-8,9)	NS
<b>Längste Hypoxämie (sec)</b>			
vor Therapiebeginn	23 (2-74)	29 (4-176)	NS
nach 7 Tagen	15 (2-46)	19,5 (4-526)	NS
nach 14 Tagen	13 (2-324)	12 (4-77)	NS
<b>Tiefste Hypoxämie (%)</b>			
vor Therapiebeginn	60 (60-78)	60 (50-73)	NS
nach 7 Tagen	60 (60-78)	60 (60-73)	NS
nach 14 Tagen	60 (60-79)	60 (58-74)	NS

Tabelle 3.15: Hypoxämien, NS = nicht signifikant.

### 3.5.1 Tiefste mediane Sauerstoffsättigung während der Hypoxämien

Die tiefste mediane Sauerstoffsättigung während der Hypoxämien veränderte sich nicht signifikant im Vergleich zwischen beiden Gruppen und den drei Aufzeichnungszeitpunkten (Tab. 3.15).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	69,4 (65-78)	69 (62-76,2)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	72,2 (68,6-78)	70,9 (63-77,2)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	70,4 (64,3-79)	72 (65-76,5)	NS

**Tabelle 3.16: Tiefste mediane Sauerstoffsättigung (%)**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.6 Bradykardien

Die Anzahl, Dauer und Tiefe der Herzfrequenzabfälle veränderte sich nicht signifikant zwischen den drei Polygrafien und zwischen beiden Gruppen (Tab. 3.16).

<b>Aufzeichnung</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Bradykardien / Stunde</b>			
vor Therapiebeginn	1,9 (0-5,1)	2 (0,8-3,9)	NS
nach 7 Tagen	0,9 (0-4)	1,2 (0-7,1)	NS
nach 14 Tagen	0,9 (0-3)	1 (0,2-3,5)	NS
<b>Längste Bradykardie (sec)</b>			
vor Therapiebeginn	27,5 (10-50)	25 (15-45)	NS
nach 7 Tagen	16 (6-40)	26 (11-39)	NS
nach 14 Tagen	14,5 (6-30)	20 (5-43)	NS
<b>Tiefste Bradykardie (Schläge / min)</b>			
vor Therapiebeginn	52 (50-71)	52 (50-74)	NS
nach 7 Tagen	59 (50-90)	55 (50-62)	NS
nach 14 Tagen	61 (50-90)	60 (50-76)	NS

**Tabelle 3.17: Bradykardien**, NS = nicht signifikant.

### 3.6.1 Tiefste mediane Herzfrequenz während der Bradykardien

Die tiefste mediane Herzfrequenz während der Bradykardien veränderte sich nicht signifikant im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und den drei Aufzeichnungen (Tab. 3.17).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	69,1 (56,7-82,7)	69,3 (52,4-79,2)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	71,5 (60-92,5)	69,3 (50,1-76)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	70,3 (58,5-96)	70 (58,2-85,5)	NS

**Tabelle 3.18: Tiefste mediane Herzfrequenz (Schläge/ min),** 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.6.2 Bradykardien und Hypoxämien pro Stunde Aufzeichnungszeit

Die Anzahl der Bradykardien, die zusammen mit Sättigungsabfällen auftraten, zeigte keine signifikante Änderung im Verlauf von der ersten bis zur dritten Aufzeichnung und zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3.18).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1. Polygrafie</b>	2,7 (0,2-11,2)	4,1 (1,6-21)	NS
<b>2. Polygrafie</b>	3,1 (0,6-12,4)	3,3 (0,6-11,6)	NS
<b>3. Polygrafie</b>	4,1 (0,6-12,1)	2,7 (0,2-10,3)	NS

**Tabelle 3.19: Bradykardien und Hypoxämien/ Stunde,** 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.7 Kreatinausscheidung

Die Kreatinausscheidung im Urin war im Placebokollektiv gering, in der Kreatingruppe dagegen konnte eine signifikante Zunahme verzeichnet werden (Tab. 3.19).

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Kreatingruppe Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Vor Studienbeginn</b>	30 (14-1899)	27 (18-102)	NS
<b>Tag 7</b>	5803 (198-10438)	21 (12-125)	< .001
<b>Tag 14</b>	6949 (1427-11807)	30 (12-145)	< .001

Tabelle 3.20: Kreatinausscheidung im Urin (mmol/ mol Kreatinin), NS = nicht signifikant.

### 3.8 Körpertemperatur

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, wurde wie bereits oben beschrieben jeweils vor und nach jeder Messung die Körpertemperatur gemessen und protokolliert. Auch hierfür ergaben sich zu den verschiedenen Zeitpunkten der Messungen und zwischen den beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Änderungen (Tab. 3.20).

	<b>Kreatingruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>Placebogruppe</b> <b>Median (Bereich)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Körpertemperatur (°C) vor der Aufzeichnung</b>			
1. Polygrafie	36,9 (36,2-37,6)	37,1 (36,1-38,2)	NS
2. Polygrafie	37,1 (36,4-38)	37,1 (36,8-37,8)	NS
3. Polygrafie	36,9 (36-37,3)	37 (36,4-38)	NS
<b>Körpertemperatur (°C) nach der Aufzeichnung</b>			
1. Polygrafie	37 (36-37,5)	37,1 (36,3-38,2)	NS
2. Polygrafie	36,8 (36,2-37,6)	37,1 (36,4-37,6)	NS
3. Polygrafie	37,1 (36,4-37,1)	37,1 (36,4-37,6)	NS

**Tabelle 3.21: Körpertemperatur**, 1. Polygrafie = vor Therapiebeginn, 2. Polygrafie = nach 7 Tagen Therapie, 3. Polygrafie = nach 14 Tagen Therapie, NS = nicht signifikant.

### 3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurde bei Frühgeborenen mit idiopathischer Apnoesyndromatik der Einfluss einer oralen Kreatinsubstitution auf die Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxämiehäufigkeit untersucht.

Die Supplementierung mit Kreatin hatte keinen Einfluss auf die primäre Zielgröße, also die kombinierte Anzahl von Bradykardien (HF < 2/3 der Basalfrequenz für  $\geq 5$  s) und Hypoxämien ( $\text{SpO}_2 < 80\%$ ) pro Stunde artefaktfreier Aufzeichnungszeit.

Auch die sekundären Outcome-Parameter, d.h. die Anzahl von Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien, die Basalwerte für Sättigung, Herz- und Atemfrequenz sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Sinne einer zusätzlichen Gabe von Doxapram oder Applikation einer nasalen-CPAP-Atemhilfe, blieben durch die orale Kreatingabe unbeeinflusst.

Das Verhältnis von artefaktfreier Zeit und Phasen regelmäßiger Atmung zwischen beiden Gruppen (Kreatin versus Placebo), vor und nach 14 tägiger Behandlung mit Kreatin, zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die Gewichtszunahme während der Studienphase war in beiden Untersuchungsgruppen gleich.

Allein die Kreatinausscheidung zeigte im Kreatinkollektiv eine signifikante Erhöhung, im Vergleich dazu blieb sie in der Kontrollgruppe sehr niedrig.

## 4 DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss einer oralen Kreatinsubstitution auf die Häufigkeit von Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen mit idiopathischer Apnoesyndromatik zu untersuchen.

Dazu wurden 34 Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und einer therapiepflichtigen Apnoesyndromatik in einem Randomisierungsverfahren einer von zwei Gruppen zugeteilt und erhielten über zwei Wochen entweder Kreatin (200 mg/kg/d) oder Placebo. Vor Beginn der Therapie, nach 7 und nach 14 Tagen erfolgte bei jedem Kind eine 6-stündige Aufzeichnung der kardiorespiratorischen Parameter.

Entgegen unserer Leithypothese, Substitution mit Kreatin hätte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Bradykardien und Hypoxämien zur Folge, zeigte diese Studie, dass durch orale Kreatingabe in der angewandten Dosis und über den untersuchten Zeitraum keine Verbesserung der Apnoesyndromatik bei diesen Frühgeborenen erreicht werden konnte.

In diesem Zusammenhang muss gefragt werden, warum die orale Kreatinsubstitution bezüglich der Verbesserung der idiopathischen Apnoesyndromatik versagt hat bzw. welche Möglichkeiten der Erklärung es hierfür geben kann. Obwohl diese Studie nicht angelegt war, derartige Mechanismen zu untersuchen, werden doch einige Hypothesen aufgeworfen, die eventuell einen Erklärungsansatz darstellen können und nachstehend erläutert werden sollen.



## **4.1 Mögliche Ursachen**

### **4.1.1 Geringe intestinale Resorption**

Eine Bestimmung des Serumlevels für Kreatin erfolgte in dieser Studie nicht, allerdings wurde die Kreatinausscheidung im Urin gemessen. Es konnte bei den Kindern, die Kreatin erhielten, im Gegensatz zum Placebokollektiv ein hochsignifikanter Anstieg der Kreatinausscheidung verzeichnet werden. Im Vergleich zu reifen Neugeborenen war die Kreatinausscheidung vor Studienbeginn bei den Frühgeborenen beider Gruppen deutlich geringer (Referenzbereich: 40-360 mmol/mol Kreatinin). Diese Daten unterstützen somit unsere Annahme, dass bei Frühgeborenen ein relativer Kreatinmangel vorliegt (Azzopardi 1989).

Des Weiteren belegen Studien, dass bei Erwachsenen die enterale Aufnahme von Kreatin zu fast 100% erfolgt (Chanutin 1926).

Bei unseren Patienten spricht die dramatische Erhöhung der renalen Kreatinausscheidung in der Verumgruppe, die mit Kreatin substituiert wurde, eindeutig dafür, dass das exogen zugeführte Kreatin gut resorbiert wurde. Trotz dieser offensichtlich guten intestinalen Resorption wurde allerdings die Apnoesyndromatik der Frühgeborenen durch die orale Kreatinzufuhr nicht verbessert.

Demzufolge scheint eine mangelnde intestinale Resorption für das Versagen der enteralen Kreatinsubstitution in der Behandlung der Apnoesyndromatik ursächlich nicht entscheidend zu sein.

### **4.1.2 Dosis**

Die gewählte Dosis Kreatin (200 mg/kg/d) entsprach in etwa der Menge von 20 g/d, die in Untersuchungen mit Erwachsenen, die Kreatin zusätzlich zur Nahrung erhielten, den Gehalt im Skelettmuskel signifikant erhöhte (Harris 1992, Greenhaff 1994).

Inwieweit oral verabreichtes Kreatin in Muskel und Gehirn von Frühgeborenen aufgenommen wird, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Auch der Mechanismus, durch den exogen zugeführtes Kreatin in den Muskel übertritt, ist noch weitgehend unbekannt (Balsom 1994).

Dagegen ist gesichert, dass die muskuläre Aufnahme von Kreatin, die in einem Bereich von 0% - 40% liegt, abhängig vom bereits vor der Behandlung vorhandenen Gehalt an Kreatin im Muskel ist (Harris 1992). Greenhaff und Mitarbeiter zeigten diese Abhängigkeit in einer Untersuchung mit erwachsenen Männern: Je geringer die initiale Kreatinkonzentration im Muskel, umso dramatischer war der Anstieg der Konzentration nach exogener Zufuhr (Greenhaff 1994).

Zudem ist bislang nicht ausreichend geklärt, in welchem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke den Übertritt von oral verabreichtem Kreatin blockiert (Wyss 2002). Die exogene Zufuhr von 20 g Kreatinmonohydrat am Tag über 4 Wochen führte im Gehirn eines gesunden Erwachsenen zu einer Erhöhung der Kreatinkonzentration um 3,5% - 13% (Dechent 1999). Um den Gehalt an Kreatin im Hirn möglichst genau abschätzen zu können, ist der Einsatz der Magnetresonanztomographie nötig (Holtzman 1989). Da für dieses Verfahren die endotracheale Intubation vorausgesetzt wird, wurde in unserer Studie aus ethischen Gründen auf diese Bestimmung verzichtet. Aus diesem Grund ist es nicht möglich zu beurteilen, in welchem Maße sich das Kreatin bei unseren Patienten in Muskel und Gehirn angereichert hat. Die Frage, ob die Dosis eventuell zu gering war, ist also mit dieser Studie nicht zu beantworten und bedarf weiterer Untersuchung.

#### **4.1.3 Beginn und Dauer der Behandlung**

Darüber hinaus ist denkbar, dass die Behandlungsdauer nicht lang genug war. In einer Untersuchung, in der orale Kreatinsubstitution über insgesamt 12 Wochen zur Therapie eines angeborenen Defektes im Kreatinstoffwechsel eingesetzt wurde (Mangel an S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetat Methyltransferase), konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome erreicht werden (Stöckler 1994). Auch andere Studien beschäftigen sich mit Kreatin als Therapiemöglichkeit bei genetischen Defekten im Kreatinmetabolismus, z.B. bei einem Mangel an Arginin:Glycinamidinotransferase (Item 2001). Allerdings zeigten Wyss und Mitarbeiter, dass stabile Konzentrationen von Kreatin im Gehirn erst nach einigen Monaten der Behandlung erzielt werden können (Wyss 2002). Unsere Substitutionsdauer lag mit 14 Tagen erheblich unter diesem Zeitintervall.

Aus ethischen Gründen konnte die Substitution unserer Patienten mit Kreatin erst postnatal und nach Sicherung einer behandlungsbedürftigen Apnoesyndromatik beginnen. In unserer Untersuchung lag das Alter der Frühgeborenen zum Zeitpunkt des Beginns der Kreatinsubstitution im Median bei 9 Tagen. Im Gegensatz dazu wurden die neonatalen Ratten, wie bereits beschrieben, schon während der Fetalperiode über die Mütter mit Kreatin substituiert (Wilken 1998).

Daher ist denkbar, dass der Behandlungsbeginn zu spät erfolgte, um ein Auftreten von Frühgeborenenapnoen zu verhindern und möglicherweise ein früherer Zeitpunkt der Substitution, eventuell eine pränatale Behandlung über die Mutter, effektiver gewesen wäre.

#### **4.1.4 Pathophysiologie der Frühgeborenenapnoen**

Aufgrund der eingangs skizzierten verschiedenen Wirkungen von Kreatin nahmen wir an, dass durch Ausgleich eines relativen Kreatinmangels bei Frühgeborenen verschiedene Faktoren, die in der Ätiologie unreifbedingter Apnoesyndromatik von Bedeutung sind, günstig beeinflusst werden.

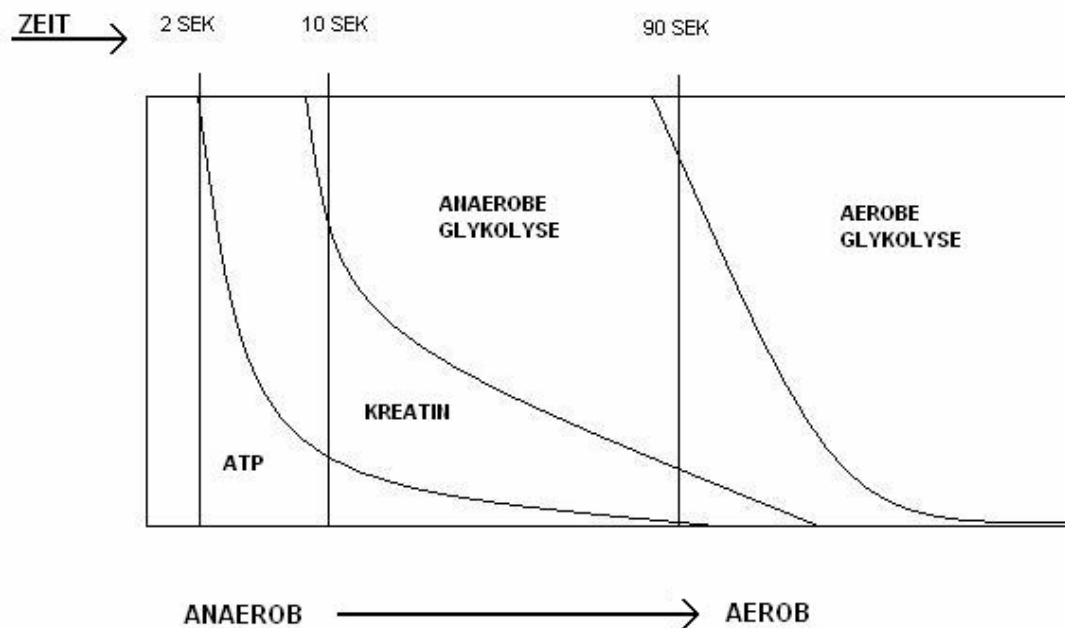
Wie bereits zuvor erwähnt, konnte im Tiermodell in verschiedenen Studien für Kreatin eine Reduktion der hypoxievermittelten Atemdepression beobachtet werden (Wilken 1998 und 2000). Dagegen konnte in den oben beschriebenen Untersuchungen von Stöckler und Item gezeigt werden, dass bei einem Mangel an Arginin:Glycin Amidinotransferase und S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetat Methyltransferase, der durch exogen zugeführtes Kreatin ausgeglichen werden kann, neurologische Symptome erst einige Monate post partum auftreten (Stöckler 1994, Item 2001). Das würde bedeuten, dass diese Patienten noch im Uterus über die Mutter mit Kreatin versorgt wurden und es einige Zeit dauerte, bis diese Kreatinreserven nach der Geburt aufgebraucht waren.

Des Weiteren zeigten Piérard und Mitarbeiter in einer Untersuchung an ausgewachsenen Ratten, dass sich der ATP-Gehalt im Gehirn unter hypoxischen Bedingungen trotz des Abfalls von Kreatinphosphat nicht signifikant veränderte (Piérard 1995). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse scheint es denkbar, dass ein Mangel an Kreatinphosphat im Gehirn für das Auftreten der hypoxischen Atemdepression bei Frühgeborenen nicht so bedeutend ist, wie bisher angenommen.

Auch die Hypothese, schnellere Resynthese von Kreatinphosphat mit konsekutiver Verbesserung der Akutbelastbarkeit der Muskulatur kann einer Ermüdung der Zwerchfellmuskulatur entgegenwirken, muss kritisch hinterfragt werden. Die Verfügbarkeit von Kreatinphosphat und damit ATP als Energielieferant wird als limitierender Faktor für die Aufrechterhaltung kurzfristiger, intensiver Muskelarbeit angesehen. Dagegen ist während längerer und submaximaler Belastung der Muskeln der Glykogengehalt im Muskel ausschlaggebend und es dominieren aerobe Prozesse zur Energiegewinnung (Sahlin 1998, siehe Abb. 4.1).

Nach Poets gibt es Indizien für die Bedeutung muskulärer Erschöpfung in der Pathogenese von Frühgeborenenapnoen (Poets 2003). Allerdings ist die Aufrechterhaltung einer vermehrten Atemarbeit bei Frühgeborenen wahrscheinlich eher eine Frage der submaximalen Ausdauerleistung als der kurzfristigen Maximalbelastung des Muskels.

Unter diesen Gesichtspunkten muss zum einen hinterfragt werden, ob die hypoxische Atemdepression in der Ätiologie der Frühgeborenenapnoen vielleicht doch nicht eine entscheidende Rolle spielt. Zum anderen ist Kreatin in Anbetracht seines Wirkungsmechanismus möglicherweise nicht die geeignete Substanz zur Behandlung der muskulären Erschöpfung, selbst wenn diese tatsächlich in der Genese der Frühgeborenenapnoen eine entscheidende Rolle spielt.



**Abbildung 4.1: Vorherrschende Energiegewinnung während Muskelarbeit unterschiedlicher Länge**, modifiziert nach Department of Chemistry and Biochemistry, University of Delaware, <http://www.udel.edu/chem/C465/senior/fall00/Performance1/>.

#### 4.1.5 Prävention der Frühgeborenenapnoen

Wie bereits erwähnt, gibt es bisher keine einheitlichen Empfehlungen dazu, ab wann Frühgeborenenapnoen behandelt bzw. verhindert werden sollten. Die Indikation zur präventiven Intervention sollte sich aus pathophysiologischer Sicht an Anzahl und Ausmaß von Hypoxämien und Bradykardien orientieren, nicht allein an der Häufigkeit von Apnoen. Ist die Entscheidung zur Intervention gefallen und eine symptomatische Ursache, z.B. eine Infektion, ausgeschlossen worden, gibt es folgende Möglichkeiten der Prävention im Sinne von pflegerischen und pharmakologischen Maßnahmen:

Die Bauchlagerung führt zu Verbesserung der Atemmechanik, der Oxygenierung und der Apnoesyndromatik und ist damit die Position der Wahl bei Frühgeborenen mit Atemregulationsstörungen (Wagaman 1979). Zusätzlich sollte der Oberkörper um

15° erhöht gelagert werden, da auch so die Oxygenierung verbessert wird und eine Abnahme von Hypoxämien gezeigt werden konnte (Jenni 1997).

Magensonden sollten bei Frühgeborenen bevorzugt oral gelegt werden. Das Entfernen nasaler Magensonden und die orale Applikation führte in entsprechenden Untersuchungen zu einer signifikanten Reduktion von Apnoen (Someren 1984).

Außerdem ist das Sicherstellen einer ausreichenden Oxygenierung, Pflege der Kinder im unteren Thermoneutralbereich und Vermeiden von tiefem Absaugen für die Stabilisierung der Atmung bei Frühgeborenen von Bedeutung.

Die Applikation einer nasalen CPAP-Atemhilfe ist eine weitere effektive Methode in der Prävention von Frühgeborenenapnoen (Lin 1998). Auch diese Maßnahme hat jedoch Nebenwirkungen wie Schleimhautreizung und erhöhtes Pneumothoraxrisiko.

Zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten auf neonatologischen Intensivstationen gehören Methylxanthine wie Theophyllin und Koffein (Schmidt 1999). Beide Substanzen stimulieren über einen Adenosin-Antagonismus das zentrale Atemzentrum, erhöhen Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Surfactantproduktion und die Kontraktilität des Zwerchfells und reduzieren nachgewiesenermaßen die Häufigkeit von Apnoen (Bairam 1987, Comer 2001).

Obwohl Methylxanthine schon seit Jahrzehnten bei Frühgeborenen eingesetzt werden, gibt es noch immer keine systematischen Untersuchungen zur Sicherheit und zum Langzeitnutzen dieser Medikamente (Schmidt 1999).

Doxapram ist, wie bereits oben beschrieben, in seiner Wirksamkeit in Bezug auf die Kontrolle der Apnoesyndromatik mit der der Methylxanthine vergleichbar (Bairam 1992), allerdings ist auch hier die Datenlage bezüglich potentiell negativer langfristiger Auswirkungen unsicher.

Vor dem Hintergrund fehlender Daten zur langfristigen Sicherheit von Methylxanthinen und Doxapram, und weil die prognostische Bedeutung von Frühgeborenenapnoen bis heute nicht ausreichend geklärt ist (Lagercrantz 1992), sollte die Anwendung dieser Substanzen zurückhaltend erfolgen.

Obige Ausführungen zeigen, dass die Möglichkeiten zur Prävention von Frühgeborenenapnoen noch immer stark begrenzt sind und darüber hinaus oftmals unbefriedigend, was die Kontrolle der Symptomatik betrifft. Dennoch ist denkbar, dass die Atemstörungen der Frühgeborenen in unserer Untersuchung bereits maximal therapiert waren und daher durch die Gabe von Kreatin nicht verbessert

werden konnten. Alle Frühgeborenen erhielten als Atemstimulans Koffein, 10 Kinder zusätzlich auch Doxapram und 14 hatten zu Beginn der Untersuchung eine nasale CPAP-Atemhilfe. Das auf unserer Intensivstation übliche Stufenschema zur Behandlung von Frühgeborenenapnoen wurde durch die Studie nicht beeinflusst, die Gabe von Kreatin war nur als zusätzliche Maßnahme zu verstehen. Ob nun die mangelnde Wirksamkeit von Kreatin durch den Einfluss der üblichen Interventionsmethoden bei Frühgeborenenapnoen bedingt sein kann, bedarf weiterer Untersuchung.

## 4.2 Ethische Aspekte

War es ethisch vertretbar, die Frühgeborenen mit Kreatin zu supplementieren?

Idiopathische Frühgeborenenapnoen haben möglicherweise ernste Folgen für die spätere Entwicklung der Kinder (Jones 1982), außerdem gibt es für oben beschriebene präventive Maßnahmen bisher nur ungenügende systematische Studien (Schmidt 1999). Es erschien daher sinnvoll, die Studienlage in Bezug auf weitere möglicherweise effektive Mittel zur Prävention von Frühgeborenenapnoen zu erweitern.

Die wissenschaftliche Grundlagenforschung zur Kreatinsupplementation von Erwachsenen ist nicht zuletzt auch aus kommerziellen Gründen besonders auf dem Gebiet des Leistungssports weit fortgeschritten. Die orale Applikation von Kreatin blieb in Studien mit Erwachsenen ohne unerwünschte Nebenwirkungen, einzig eine Zunahme des Körpergewichts konnte in einigen Untersuchungen verzeichnet werden (Harris 1992, Balsom 1994). Auch von Kindern mit genetischen Defekten im Kreatin-Metabolismus wurde eine regelmäßige Behandlung mit Kreatin gut toleriert (Wyss 2002).

Aufgrund der ungenügenden Daten zur Langzeittherapie wurde die Therapiedauer dieser Studie auf 2 Wochen begrenzt. Zusätzlich wird die weitere Entwicklung aller Kinder, die an der Studie teilgenommen haben über 2 Jahre in einer follow-up Untersuchung von einem unabhängigen Kinder-Neurologen beobachtet.

Die gewählten Untersuchungsverfahren waren ungefährlich und nicht belastend für die Patienten. Zusätzliche invasive Maßnahmen wie Blutentnahmen waren nicht notwendig. Das Kreatinmonohydrat, ein geruchs- und geschmackneutrales weißes

Pulver, das in warmen Flüssigkeiten gut löslich ist, konnte unproblematisch der Muttermilch bzw. Formulanahrung zugesetzt werden. Die Osmolarität der zugeführten Nahrung wurde durch die Gabe in der für die Studie vorgesehenen Konzentration nicht wesentlich erhöht.

Da es kein Tiermodell für idiopathische Apnoen bei Frühgeborenen gibt, war diese Studie notwendig im Hinblick auf die Beantwortung der wichtigen klinischen Frage, ob mit Kreatin eine Verbesserung der Apnoesyndromatik erreicht werden kann. Leider entsprachen die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht unseren Erwartungen. Hätte sich eine Verbesserung der Apnoesyndromatik unter Kreatin gezeigt, hätte man einen Präventionsansatz ohne wesentliche Nebenwirkungen gefunden, der zudem pathophysiologisch gut nachvollziehbar wäre.

### **4.3 Methoden**

Vielleicht war es aufgrund der Patientenzahl von 34 Kindern mit dieser Studie nicht möglich, noch kleinere Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Frequenz von Bradykardien und Hypoxämien aufzudecken. Allerdings ist das eher unwahrscheinlich, da ein Trend in Richtung Zunahme dieser Episoden gerade in der Gruppe zu erkennen war, die mit Kreatin supplementiert wurde.

Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass der in dieser Untersuchung angewandte Score zum Einfluss zusätzlicher, intensivierter Therapiemodelle für Frühgeborenenapnoen auf Vorschlägen nationaler Richtlinien zum Stufenschema der Behandlung bei Apnoesyndromatik basierte (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin 2004). Eine vorangehende Validierung dieser Methode erfolgte nicht. Dieses Verfahren diente jedoch nur dazu, ein Maß für die Intensität der begleitenden atemstimulierenden Therapie zu entwickeln und diese Daten vergleichbar zu machen und sollte nicht andeuten, dass zum Beispiel die Applikation der nasalen CPAP-Atemhilfe um 50% effektiver war als die Anwendung von Koffein. In einer zusätzlichen Analyse der individuell benötigten Therapieeskalation war aber auch kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen festzustellen.



#### 4.4 Schlussfolgerungen

Die Frage, ob nun eine ungenügende enterale Absorption, Penetration der Blut-Hirn-Schranke, Dosis, Dauer, ein ungünstiger Zeitpunkt für den Therapiebeginn oder ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren für das Versagen der oralen Kreatinsubstitution in der Kontrolle der Apnoesympptomatik ursächlich ist, kann mit dieser Untersuchung nicht abschließend beantwortet werden. Vielleicht wurde auch die Bedeutung des Kreatins in der Pathophysiologie der Frühgeborenenapnoen falsch eingeschätzt.

Zur Beantwortung dieser Frage wären weitere Untersuchungen notwendig. Trotz des theoretischen Nutzens einer Supplementierung mit Kreatin, der in Tiermodellen und beim Menschen durch die Leistungssteigerung während Muskelarbeit gezeigt werden konnte, haben wir bei Frühgeborenen mit idiopathischer Apnoesympptomatik durch die orale Kreatinzufuhr keine Verbesserung festgestellt.

Aus diesem Grund ergeben sich aus unseren Untersuchungen keine klinischen Konsequenzen. Zurzeit existieren damit keine Daten, aufgrund derer eine Kreatinsubstitution bei Frühgeborenenapnoen empfohlen werden kann.

Vielleicht kann diese Studie als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen, unterstreicht aber auf jeden Fall den Bedarf nach weiterer Klärung dieses klinisch relevanten Themas.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl hypoxische Atemdepression als auch muskuläre Erschöpfung spielen in der Genese von Frühgeborenenapnoen eine Rolle. Kreatin ist zum einen eine entscheidende Substanz in Regulation und Homöostase des muskulären Energiestoffwechsels, zum anderen wurde in Tierversuchen gezeigt, dass durch orale Substitution mit Kreatin das Ausmaß der hypoxischen Atemdepression verringert werden konnte. Mit dieser Studie sollte untersucht werden, ob durch orale Kreatinsubstitution bei Frühgeborenen die idiopathische Apnoesyndromatik verbessert werden kann.

In dieser doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie wurden 34 Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen und koffein-bedürftiger Apnoesyndromatik für 2 Wochen oral entweder mit 200 mg/kg/d Kreatin oder Placebo behandelt. Jedes Kind erhielt an Tag 0, 7 und 14 eine jeweils 6-stündige Polygrafie mit Aufzeichnung von EKG, nasalem Luftstrom, Atembewegungen, pulsoxymetrischer O<sub>2</sub>-Sättigung und Pulskurve zur Erkennung von Artefakten. Diese Aufzeichnungen wurden auf die kombinierte Anzahl von Bradykardien (Herzfrequenz < 2/3 der Basalfrequenz) und Hypoxämien (SpO<sub>2</sub> < 80%) pro Stunde Aufzeichnungszeit, sowie Anzahl von Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien und Basalwerte für Sättigung, Herz- und Atemfrequenz hin untersucht. Außerdem wurde am Tag jeder Messung die Kreatinausscheidung im Urin bestimmt.

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab mit Ausnahme der Kreatinausscheidung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Im Vergleich zu reifen Neugeborenen war die Kreatinausscheidung bei den Frühgeborenen vor Behandlungsbeginn deutlich erniedrigt, zeigte aber in der Behandlungsgruppe einen drastischen Anstieg unter Kreatinsubstitution. Diese Zunahme nach oraler Zufuhr von Kreatin spricht für eine gute intestinale Resorption. Trotzdem wurde die Apnoesyndromatik der Frühgeborenen durch Kreatinsubstitution nicht verbessert.

In diesem Zusammenhang muss hinterfragt werden, ob die Dosis zu gering war, möglicherweise ein früherer Zeitpunkt der Substitution (z.B. pränatale Behandlung über die Mutter) effektiver gewesen wäre oder aber die hypoxische Atemdepression in der Ätiologie der Frühgeborenenapnoen nicht die entscheidende Rolle spielt, bzw.

Kreatin aufgrund seines Wirkmechanismus zur Behandlung der muskulären Erschöpfung nicht geeignet ist. Eine Prophylaxe von Frühgeborenenapnoen mit Kreatin kann derzeit nicht empfohlen werden.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AF	Atemfrequenz
ATP	Adenosinriphosphat
CA	Zentrale Apnoe
CPAP	Continuous positive airway pressure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulogramm
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GÖR	Gastroösophagealer Reflux
IPPV	Intermittent positive pressure ventilation
MA	Gemischte Apnoe
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OA	Obstruktive Apnoe
PA	Periodische Atmung
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
REM	Rapid eye movement
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswochen

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, Wennberg RP, Parks CR, Hodson WA. Morbidity and Mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics* 1972;50:40-49

Alpan G, Eyal F, Sagi E, Springer C, Patz D, Goder K. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. *J Pediatr* 1984;104:634-637

Alvaro R, Alvarez J, Kwiatkowski K, Cates D, Rigatto H. Small preterm infants (<1500 g) have only a sustained decrease in ventilation in response to hypoxia. *Pediatr Res* 1992;32:403-406

Anders T, Emde R, Parmelee A. A manual of standardized terminology techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles: UCLA brain information service 1971, pp 1-24

Angell-James JE, Daly M de B. Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia : role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by a pulmonary vagal reflex. *J Physiol* 1969;201:87-104

Azzopardi D, Wyatt J, Hamilton P, Cady E, Delpy D, Hope P, Reynolds E. Phosphorus metabolites and intracellular pH in the brains of normal and small for gestational age infants investigated by magnetic resonance spectroscopy *Pediatr Res* 1989;25:440-444.

Bader D, Tirosh E, Hodgkins H, Abend M, Cohen A. Effect of Increased Environmental Temperature on Breathing Patterns in Preterm and Term Infants. *J Perinatol* 1998;18:5-8

Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, Vert P. Theophylline versus caffeine: Comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. *J Pediatr* 1987;110:636-639

Bairam A, Faulon M, Monin P, Vert P. Doxapram for the Initial treatment of Idiopathic Apnea of Prematurity. *Biol Neonate* 1992;61:209-213

Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 1994;18:268-280

Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both G, Jamali F, Coutts RT. Dose-response relationship of Doxapram in the Therapie for Refractory Idiopathic Apnea of Prematurity. *Pediatrics* 1987;80:22-27

Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The Role of RBC Transfusion in the Premature Infant. *Am J Dis Child* 1984;138:831-833

Blondheim O, Abbasi S, Fox WW, Bhutani VK. Effect of enteral gavage feeding rate on pulmonary functions of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993;122:751-755

Bucher HU. Störungen der Atmungsregulation bei Frühgeborenen. Thieme 1987, Stuttgart New York

Burnard ED, Moore RG, Nichol H. A trial of doxapram in recurrent apnea of prematurity. In: Stern L, Oh W, Friis-Hansen B, editors. *Intensive care of the newborn II*. New York: Masson Publishing 1978; p. 143-148

Chanutin A, Guy LP. The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem* 1926;67:29-41

Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CM. Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:14-20

Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine Citrate. A Review of its Use in Apnoea of Prematurity. *Paediatr Drugs* 2001;3:61-79

Daly M d B. Interactions between respiration and circulation. Fishman AP (ed) Handbook of Physiology 1986, Section 3, Vol. II, Part 2, pp 529-594. American Physiological Society, Bethesda, Maryland

Davies AM, Koenig JS, Thach BT. Characteristics of upper airway chemoreflex prolonged apnea in human infants. Am Rev Respir Dis 1989;139:668-673

Dechent P, Pouwels JW, Wilken B, Hanefeld F, Frahm J. Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. Am J Physiol 1999;277:R698-R704

Eyal F, Alpan G, Sagi E, Glick B, Peleg O, Dgani Y, Arad I. Aminophylline versus Doxapram in Idiopathic Apnea of Prematurity: A Double-Blind Controlled Study. Pediatrics 1985;75:709-712

Fenner A, Schalk U, Hoenicke H, Wendenburg A, Roehling T. Periodic breathing in premature and neonatal babies: incidence, breathing pattern, respiratory gas tensions, response to changes in the composition of ambient air. Pediatr Res 1973;7:174-183

Fleming PJ, Bryan AC, Bryan MH. Functional immaturity of pulmonary irritant receptors and apnea in newborn preterm infants. Pediatrics 1978;61:515-518

Gabriel M, Albani M. Cardiac slowing and respiratory arrest in preterm infants. Eur J Pediatr 1976;122:257-261

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Leitlinie 024/013: Therapie der idiopathischen Apnoe-Anfälle bei Frühgeborenen. Available at <http://leitlinien.net>. Accessed January 25, 2004

Girling DJ. Changes in heart rate, blood pressure, and pulse pressure during apnoeic attacks in newborn babies. Arch Dis Child 1972;47:405-410

Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol* 1996;271:E821-E826

Greenhaff PL, Casey A, Short AH, Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Influence of oral creatine supplementation on muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin Sci* 1993;84:565-571

Greenhaff PL, Bodin K, Soderlund K, Hultmann E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol* 1994;266:E725-E730

Guerrero-Ontiveros ML, Wallimann T. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;184(1-2):427-37

Guilleminault C, Coons S. Apnea and bradycardia during feeding in infants weighing > 2000 gm. *J Pediatr* 1984;104:932-935

Haddad GG, Jeng HJ, Lai TL, Mellins RB. Determination of sleep state in infants using respiratory variability. *Pediatr Res* 1987;21:556-562

Harris C, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci* 1992;83:367-374

Heldt GP. The effect of gavage feeding on the mechanics of lung, chest wall, and diaphragm of preterm infants. *Pediatr Res* 1988a;24:55-58

Heldt GP. Development of stability of the respiratory system in preterm infants. *J Appl Physiol* 1988b;65:441-444

Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 1981;17:273-276



Henderson-Smart DJ, Butcher-Puech MC, Edwards DA. Incidence and mechanism of bradycardia during apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1986;61:227-232

Henderson-Smart DJ. Apnea of prematurity. In: Beckermann RC, Brouillette RT, Hunt CE (eds) *Respiratory control disorders in infants and children*. Williams & Wilkins, Baltimore 1992, pp 161-177

Holtzman D, McFarland E, Moerland T, Koutcher J, Kushmerick MJ, Neuringer LJ. Brain creatine phosphate and creatine kinase in mice fed an analogue of creatine. *Brain Res* 1989;483:68-77

Holtzman D, Togliatti A, Khait I, Jensen F. Creatine increases survival and suppresses seizures in the hypoxic immature rat. *Pediatr Res* 1998;44:410-414

Hülsemann J, Manz F, Wember T, Schöch G. Die Zufuhr von Kreatin und Kreatinin mit Frauenmilch und Säuglingsmilchpräparaten. *Klin. Pädiatr* 1987;199:292-295

Item CB, Stöckerl-Ipsiroglu S, Stromberger C, Mühl A, Alessandri MG, Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, Cioni G. Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency: The Third Inborn Error of Creatine Metabolism in Humans. *Am J Genet* 2001;69:1127-1133

Jenni OG, von Siebenthal K, Wolf M, Keel M, Duc G, Bucher HU. Effect of Nursing in the Head Elevated Tilt Position (15°) on the Incidence of Bradycardic and Hypoxemic Episodes in Preterm Infants. *Pediatrics* 1997;100:622-625

Jones RAK, Lukeman D. Apnoea of immaturity. 2. Mortality and handicap. *Arch Dis Child* 1982;57:766-768

Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood Transfusion Effect on the Respiratory Pattern of Preterm Infants. *Pediatrics* 1987;80:79-84

Kattwinkel J. Neonatal apnea : Pathogenesis and therapy. *J Pediatr* 1977;90:342-347

Koons AH. Neurodevelopmental outcome in infants with apnea. *N J Med* 1992;89:688-690

Lagercrantz H. What does the preterm infant breathe for? Controversies on apnea of prematurity. *Acta Paediatr* 1992;81:733-736

Levitt GA, Mushin A, Bellmann S, Harvey DR. Outcome of preterm infants who suffered neonatal apnoeic attacks. *Early Hum Dev* 1988;16:235-243

Lin CH, Wang ST, Lin YJ, Yeh TF. Efficiency of Nasal Intermittant Positive Pressure Ventilation in Treating Apnea of Prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:349-353

Lopes JM, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Synergistic behaviour of inspiratory muscles after diaphragmatic fatigue in the newborn. *J Appl Physiol* 1981;51:547-551

Marlow N, Hunt LP, Chiswick ML. Clinical factors associated with adverse outcome for babies weighing 2000 g or less at birth. *Arch Dis Child* 1988;163:1131-1136

Martin RJ, Fanaroff AA. Neonatal apnoea, bradycardia, or desaturaion: Does it matter? *J Paediatr* 1998a;132:758-759

Martin RJ, DiFiore JM, Davios RL, Miller MJ, Coles SK, Dick TE. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants. *J Paediatr* 1998b;132:960-964

Miller HC, Behrle FC, Smull NW. Severe apnea and irregular respiratory rhythms among premature infants. *Pediatrics* 1959;23:676-685

Mitchell RA, Herbert DA, Baker DG. Inspiratory rhythm in airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 1985;58:911-920

Nelson NM, Connelly JP, Deitch SR et al. American academy of pediatrics. Task force on prolonged apnea. Prolonged apnea. *Pediatrics* 1978;61:651-652

Numa AH, Newth CJL. Anatomic dead space in infants and children. *J Appl Physiol* 1996;80:1485-1489

Olinsky A, Bryan MH, Bryan AC. Influence of lung inflation on respiratory control in neonates. *J Appl Physiol* 1974;36:426-429

Parmelee AH, Wenner WH, Akiyama Y, Schultz M, Stern E. Sleep states in premature infants. *Develop Med Child Neurol* 1967;9:70-77

Payer C, Urlesberger B, Pauger M, Muller W. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev* 2003;25:25-31

Peabody JL, Gregory GA, Willis MM, Philip AGS, Lucey JF. Failure of conventional monitoring to detect apnea resulting in hypoxemia. *Birth Defects* 1979;15:276-248

Peliowsky A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. *J Pediatr* 1990;116:684-653

Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm infant: Impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985;76:333-338

Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: No temporal relationship. *Pediatrics* 2002;109:8-11

Pickens DL, Schefft G, Thach BT. Prolonged apnea associated with upper airway protective reflexes in apnea of prematurity. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:113-118

Piérard C, Champagnat J, Denavit-Saubie M, Gillet B, Beloeil JC, Guezennec CY, Barrère B, Pèrés M. Brain stem energy metabolism response to acute hypoxia in anaesthetized rats: a <sup>31</sup>P NMR study. *Neuroreprot* 1995;7:281-285

Poets CF, Southall DP. Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum Dev* 1991;26:1-12

Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, Arrowsmith WA, Salfield SAW, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm infants at discharge from the hospital and six weeks later. *J Pediatr* 1992a;120:447-454

Poets CF, Samuels MP, Wardrop CAJ, Picton-Jones E, Southall DP. Reduced haemoglobin levels in infants presenting with apparent life-threatening events – a retrospective investigation. *Acta Paediatr* 1992b;81:319-321

Poets CF, Samuels MP, Southall DP. On sudden severe bradycardia secondary to hypoxemia. *Pediatr Pulmonol* 1992c;12:59

Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. The relationship between episodes of bradycardia, apnoea and hypoxemia in preterm infants. *Pediatr Res* 1993a;34:144-147

Poets CF. Apnoen bei Frühgeborenen: Epidemiologie, Pathophysiologie und Präventionsmöglichkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993b;141:558-566

Poets CF, Martin RJ. Non-invasive determination of blood gases. *Infant respiratory function testing*, Wiley-Liss 1996; Kap.16, S. 411-443

Poets CF, Rau GA, Neuber K, Gappa M, Seidenberg J. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants. *Am J Resp Crit Care Med* 1997a;155:649-653

Poets CF, Stebbens VA. Detection of movement artifact in recorded pulse oximeter saturation. *Eur J Pediatr* 1997b;156:808-811

Poets CF, Langner M, Bohnhorst B. Effects of nipple feeding and 2 different methods of gavage feeding on oxygenation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1997c;86:419-423

Poets CF. Polygraphic sleep studies in infants and children. *Eur Respir Mon* 1997d;5:179-213

Poets CF, Pauls U, Bohnhorst B. Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997e;156(4):311-6.

Poets CF, Darraj S, Bohnhorst B. Effects of oral and intravenous doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Biol Neonate* 1999;76:207-213

Poets CF. Pathophysiology of Apnea of prematurity: Implications from observational studies. In: Mathew OP. *Respiratory Control and Its Disorders in the Newborn*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2003:295-316

Pohl CA, Epstein M, Kaplon D. Role of a screening hematocrit for pathologic apnea and bradycardia in healthy preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:445

Ramaekers VT, Caesar P, Daniels H. Cerebral hyperperfusion following episodes of bradycardia in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1993;34:199-208

Richards JM, Alexander JR, Shinebourne EA, De Swiet M, Wilsom AJ, Southall DP. Sequential 22-hour profiles of breathing patterns and heart rate in 110 full-term infants during their first 6 month of life. *Pediatrics* 1984;74:763-777

Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. I. Evidence for hypoventilation possibly due to central respiratory depression. *Pediatrics* 1972a;50:202-218

Rigatto H, Brady JB. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972b;50:219-227

Rigatto H, Brady JP, Chir B, de la Torre Verduzco R. Chemoreceptor Reflexes in Preterm Infants: I. The Effect of Gestational and Postnatal Age on the Ventilatory Response to Inhalation of 100% and 15% Oxygen. *Pediatrics* 1975;55:604-613

Rosen CL, Glaze DG, Frost JD. Hypoxemia associated with feeding in the preterm infant and full-term neonate. *Am J Dis Child* 1984;138:623-628

Ruggins NR, Milner AD. Site of upper airway obstruction in preterm infants with problematical apnea. *Arch Dis Child* 1991;66:787-792

Sahlin K, Tonkonogi M, Söderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand* 1998;162:261-266

Schmidt B. Methylxanthine therapy in premature infants: sound practice, disaster, or fruitless byway? *J Pediatr* 1999;135:526-528

Sipilä I, Rapola J, Simell O, et al. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid retina. *N Engl J Med* 1981;304:867-870

Söderlund K, Balsom PD, Ekblom B. Creatine supplementation and high-intensity exercise: Influence on performance and muscle metabolism. *Clin Sci* 1994;87 Suppl.:120

Someren von V, Linnett SJ, Stothers JK, Sullivan PG. An investigation into benefits of resiting nasogastric feeding tubes. *Pediatrics* 1984;74:379-383

Southall DP, Talbert DG. Sudden atelectasis apnea braking syndrome. In: Hollinger MF Current topics in pulmonary pharmacology and toxicology. Elsevier 1987, Amsterdam New York, pp 210-289

Stark AR, Cohlan BA, Waggener TB, Frantz III ID, Kosch PC. Regulation of endexpiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 1987;62:1117-1123

Stebbens VA, Poets CF, Alexander JR, Arrowsmith WA, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in infancy I: Full term infants in the second month of life. *Arch Dis Child* 1991;66:569-573

Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M, Hänicke W, Frahm J. Creatine deficiency in the brain: A new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994;36:409-413

Storrs CN. Cardiovascular effects of apnoea in preterm infants. *Arch Dis Child* 1977;52:534-540

Stransky A, Szereda-Przestaszewska M, Widdicombe JG. The effects of lung reflexes on laryngeal resistance and motoneurone discharge. *J Physiol* 1973;231:417-435

Tappin DM, Ford RPK, Nelson KP, Price B, Macey PM, Dove R, Larkin J, Slade B. Breathing, sleep state, and rectal temperature oscillations. *Arch Dis Child* 1996;74:427-431

Tay-Uybocco J, Kwiatkowski K, Cates DB, Seifert B, Hason SU, Rigatto H. Clinical and Physiological Responses to Prolonged Nasogastric Administration of Doxapram for Apnea of Prematurity. *Biol Neonate* 1991;59:190-200

Thoman EB, Davis DH, Raye JR, Phillips AF, Rowe JC, Denenberg VH. Theophylline affects sleep-wake state development in preterm infants. *Neuropediatrics* 1985;16:13-18

Upton CJ, Milner AD, Stokes GM. Response to tube breathing in preterm infants with apnea. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:23-28

Urlesberger B, Kasperek A, Pichler G, Muller W. Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics* 1999;30:29-33

Wagaman MJ, Shutack JG, Moomjian AS, Schwartz JG, Shaffer TH, Fox WW. Improved oxygenation and lung compliance with prone positioning of neonates. *J Pediatr* 1979;97:787-791

Waggener TB, Frantz ID, Cohan BA, Stark AR. Mixed and obstructive apneas are related to ventilatory oscillations in premature infants. *J Appl Physiol* 1989;66:2818-2826

Walker JB. Metabolic control of creatine biosynthesis, I: Effect of dietary creatine. *J Biol Chem* 1960;235:2357-61

Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2002;82(4):228-32.

Whittingham TS, Lipton P. Cerebral synaptic transmission during anoxia is protected by creatine. *J Neuro Chem* 1981;37:1618-1621

Wiater A, Niewerth HJ, Konrad A. Polysomnographie – eine Methode zur Diagnostik cardiorespiratorischer Regulationsstörungen. *Kinderarzt* 1992;23:1171-1173

Wilken B, Ramirez JM, Probst I, Richter DW, Hanefeld F. Creatine protects the central respiratory network of mammals under anoxic conditions. *Pediatr Res* 1998;43:8-14

Wilken B, Ramirez JM, Probst I, Richter DW, Hanefeld F. Anoxic ATP depletion in neonatal mice brainstem is prevented by creatine supplementation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F224-F227

Wyss M, Schulze A. Health implications of creatine: Can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience* 2002;112:234-260



## **DANKSAGUNG**

Für die Überlassung des Promotionsthemas, die wertvollen Hilfen und die Bereitschaft, sein Wissen weiterzugeben, möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Bettina Bohnhorst, für ihr permanentes Interesse und ihre uneingeschränkte Unterstützung bei all meinen großen und kleinen Fragen.

Ich danke insbesondere den Eltern unserer kleinen Patienten, die uns in einer besonders schwierigen Zeit in ihrem Leben so viel Vertrauen entgegengebracht haben.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich beim gesamten Team der Frühgeborenen-Intensivstation der Medizinischen Hochschule Hannover für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Messungen zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Ich danke ganz besonders Kathrin und Susanne für die motivierende Unterstützung, konstruktive Kritik und den Spassfaktor, sowie Benedikt, weil er immer an mich glaubt.

Vor allem möchte ich meinen Eltern danken, die mir durch ihr Vertrauen, die Liebe und Freiheit diesen Weg möglich gemacht haben und die immer für mich da sind.

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten

Tiana Mareen Geuting

Geburtsdatum: 02.12.1977

Geburtsort: 46325 Borken

## Ausbildung

1984-1988	Johann-Walling Grundschule Borken
1988-1997	Gymnasium Remigianum Borken
Juni 1997	<b>Allgemeine Hochschulreife</b>
Oktober 1997	<b>Studium der Humanmedizin</b> an der Medizinischen Hochschule Hannover
16. September 1999	<b>Ärztliche Vorprüfung</b>
29. August 2000	<b>Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung</b>
21. März 2003	<b>Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</b>
04. Mai 2004	<b>Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</b>

## Praktisches Jahr

April 2003 – März 2004	- Gynäkologie und Geburtshilfe, Kliniken der Stadt Köln Krankenhaus Holweide
	- Innere Medizin, Kliniken der Stadt Köln Krankenhaus Holweide
	- Chirurgie im Victoria Hospital - University of Cape Town in Kapstadt/ Südafrika

## Assistenzzeit

Ab November 2004	- Kliniken der Stadt Köln Krankenhaus Holweide Frauenklinik
------------------	----------------------------------------------------------------